

원 저

독사 교상 환자의 응급실 초기 검사에 따른 예후 예측 인자

계명대학교 의과대학 동산의료원 응급의학과

백인엽 · 김태권 · 진상찬 · 최우익

Prognostic Predictors of Outcome in Patients with Snake Bite, Based on Initial Findings in the Emergency Department

In Yeop Baek, M.D., Tae Kwon Kim, M.D., Sang Chan Jin, M.D., Woo Ik Cho, M.D.

Department of Emergency Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Purpose: This study was conducted to identify predictors of serious poisoning in patients with snake bite based on initial findings.

Methods: We conducted a retrospective study of patients with snake bite who were treated at the emergency department between January 2010 and December 2016. The patients were divided into two groups according to the severity of symptoms based on the traditional snakebite severity grading scale. The mild poisoning group (MP) was classified as those who had a grade I snakebite severity during the hospital stay, and the severe poisoning group (SP) was classified as patients who had grade I at the time of admission, but progressed to grade II-IV during hospitalization. Initial clinical manifestations and laboratory findings of the two groups were compared.

Results: Bite to hospital time intervals of SP were longer than those of MP ($p=0.034$), and the local effect score (LES) was higher in SP ($p<0.001$). Laboratory analyses revealed that creatine phosphokinase ($p=0.044$), creatine phosphokinase MB isoenzyme (CK-MB, $p=0.011$) and serum amylase ($p=0.008$) were significantly higher in SP. LES, CK-MB and serum amylase were significant prognostic predictors as indicated by univariate logistic regression analysis. Multivariate analysis revealed the following two significant predictors: LES (odds ratio=3.983, $p<0.001$) and serum amylase (odds ratio=1.020, $p=0.017$).

Conclusion: In managing cases of snake bites, clinical manifestations and laboratory findings must be carefully evaluated. LES and serum amylase are predictive factors for severe poisoning, which is especially important to rapid determination of the intensive care of the patient.

Key Words: Snake bites, Snake venom, Prognostic predictors

서론

전 세계에는 약 3천여 종의 뱀이 서식하며 이 중에서 독사는 약 600여 종에 이른다¹⁾. 이 중 국내에 서식하는 독사의 종류는 살모사과(Viperidae)에 속하는 살모사(*Gloydius brevicaudus*), 쇠살모사(*Gloydius ussuriensis*), 까치살모사(*Gloydius intermedius*)의 3종과 뱀과(Colubridae)에 속하는 유헤목이(*Rhabdophis tigrinus*)

책임저자: 최 우 익

대구광역시 중구 달성로 56

계명대학교 동산의료원 응급의학과

Tel: 053) 250-7610, Fax: 053) 250-7028

E-mail: emtaegu@dsmc.or.kr

투고일: 2017년 5월 16일

1차 심사일: 2017년 5월 19일

게재 승인일: 2017년 6월 5일

1종으로, 모두 4종이 보고되고 있다²⁾.

독사 교상으로 인하여 나타나는 중독 증상은 크게 교상 부위의 동통, 연부 조직 부종 및 괴사 등을 특징으로 하는 국소 증상과 호흡 곤란, 빈맥, 시야 혼탁, 안검하수, 두통, 어지러움, 경련, 의식변화 등의 전신 증상으로 나눌 수 있다. 또한 중독 증상이 심할 경우에는 횡문근 용해증, 급성 신부전, 파종성 혈관내 응고장애, 심근경색 등의 합병증도 나타날 수 있으며 이러한 합병증으로 인해 사망에 이를 수도 있다^{3,4)}.

독사 교상으로 인한 중독 증상 발생시 치료의 핵심은 항뱀독소의 사용을 통해 항원-항체 중화 반응을 일으켜서 국소 또는 전신 중독 증상, 합병증 등이 발생하는 것을 감소 또는 억제시키는 것이다. 현재 국내에는 항뱀독소 투여에 대한 표준화된 진료 지침은 없지만, 일반적으로 독사 교상 후 내원 시의 임상 증상을 등급화하여 이에 따라 초기 항뱀독소의 투여량을 결정하고 있으며, 그 후에는 증상의 지속 및 악화 여부에 따라 추가적인 항뱀독소의 투여를 고려하고 있다⁵⁾. 그러나 중독 증상 발현이 지연되거나 중독 증상이 빠르게 악화되는 경우에는 불충분한 양의 항뱀독소가 투여되거나, 적절한 시기에 빠르게 항뱀독소의 투여가 이루어지지 못하여 환자의 임상 증상과 예후를 악화시킬 수 있다⁶⁾. 따라서 초기에 독사 교상에 대한 중증도를 적절하게 평가하고 예측하여 항뱀독소 투여량을 결정하거나 투여에 대비하는 것은 치료에 있어 매우 중요한 것으로 생각된다. 이에 저자들은 독사 교상으로 응급실을 방문한 환자들의 초기 임상 소견 및 초기 응급실 검사 결과 분석하여, 항뱀독소의 투여를 반드시 필요로 하는 중증 환자의 발생과 연관된 인자들을 확인해 보고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상

2010년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 계명대학교 동산의료원 응급의료센터에 내원하여 독사 교상으로 진단 및 치료받은 환자들을 대상으로 하였다. 이 기간 중 독사 교상으로 내원한 환자는 181명이었으며, 이 중에서 18세 미만인 경우, 의무기록지의 기록이 불충분한 경우, 교상 시간을 모르는 경우, 독아 자국(fang mark)이 없는 경우, 독아 자국은 있으나 무독성 뱀 교상(dry bite)이었던 경우, 내원 당시 국소 증상이 교상 부위로부터 15 cm 을 초과한 경우, 내원 당시 전신 증상이 이미 동반된 경우, 내원 당시 초기 혈액 검사에서 합병증 발생이 이미 확인된 경우, 타병원에서 항뱀독소를 투여받고 전원 된 경우, 치

료 도중 타 병원으로 전원 된 경우, 자의 퇴원한 경우를 제외한 총 72명을 연구 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

의무 기록을 바탕으로 연령, 성별, 병력, 주 증상 및 동반 증상, 교상 부위, 내원 전 응급 처치, 교상 후 내원까지 소요 시간, 초기 혈액 검사와 초기 임상 증상, 재원 기간 중의 임상 경과 등을 후향적으로 조사하였다. 혈액검사 조사 부문에는 혈청 미오글로빈(myoglobin), 크레아틴 포스포키나아제 MB 동위효소(creatine phosphokinase MB isoenzyme, CK-MB), 혈중 백혈구, 혈중 혈색소, 적혈구 용적율, 혈중 혈소판, 부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT), 섬유소원(fibrinogen), 혈청 나트륨, 혈청 칼륨, 혈청 염소, 직접 빌리루빈(direct bilirubin), 리파아제(lipase), 크레아틴 포스포키나아제(creatine phosphokinase, CPK), 아밀라아제(amylase), 혈청 칼슘, 혈청 인, 혈당, 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌(creatinine), 단백질, 알부민, 총 빌리루빈(total bilirubin), 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP), 아스파르트산 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 등이 포함되었다.

중증 환자 발생과 관련된 예측 인자를 알아보기 위해 전통적 독사 교상 중증도 평가 척도(traditional snake bite severity grading scale)를 기준으로 중독 증상의 진행 여부에 따라 두 개의 군으로 분류하였다⁷⁾. 재원기간 동안 국소 증상이 교상 입은 부위로부터 15 cm 이하에 국한되고 전신 증상이나 합병증이 발생하지 않아 최종적으로 Grade I에 머문 환자를 경중독군으로 분류하였고, 내원 당시에는 Grade I이었으나 재원 기간 중에 중증도가 Grade II 이상으로 진행된 환자를 중중독군으로 분류하였다. 전신 증상은 의식장애, 어지러움, 두통, 경련, 복시, 시야혼탁, 안검하수, 호흡곤란, 흉통, 오심 및 구토, 복통, 발열, 쇼크 등이 있는 경우로 정의하였고, 합병증은 횡문근 용해증, 급성 신부전, 간수치 상승, 심근경색, 뇌경색, 뇌출혈, 혈액 응고 장애, 파종성 혈관내 응고 장애(disseminated intravascular coagulation, DIC), 봉와직염(cellulitis), 피부 괴사(skin necrosis) 등이 있는 경우로 정의하였다. 횡문근 용해증은 크레아틴 포스포키나아제가 정상치의 5배 이상 상승한 적이 있는 경우로 정의하였고, 간수치 상승은 아미노전이효소의 경우 38 IU/L 이상, 알라

닌 아미노전이효소는 44 IU/L 이상인 경우로 정의하였으며, 고크레아티닌혈증은 1.3 mg/dL 이상으로 정의하였다. 파종 혈관내 응고장애는 부분트롬보플라스틴시간과 프로트롬빈시간 등이 증가되어 있고 섬유소원과 혈소판이 감소되어 있는 경우로 정의하였고, 그 외 파종성 혈관내 응고장애(DIC)에 해당되지 않는 혈액 응고에 관련된 인자의 이상이 있는 경우 혈액 응고 장애로 정의하였다. 붕와직염은 37.8°C 이상의 발열을 동반한 홍반, 부종, 동통이 있는 경우로 정의하였고, 피부결손(skin defect)은 피하층이 보존되어 있는 피부조직의 손상으로 정의하였고, 피부괴사는 피하 전층을 포함하는 피부조직의 손상으로 정의하였다.

모든 환자들을 대상으로 국소 증상의 진행을 평가하기 위해 내원 시부터 초기 4시간 동안은 20분 간격으로, 이후에는 병의 진행 정도에 따라 한 시간 또는 두 시간 간격으로, 교상 부위의 통증과 물린 사지의 부종 및 압통 진행 여부, 점상 또는 반상 출혈 동반 여부를 관찰하여 국소효과지수(local effect scoring system, LES)를 측정하였으며⁸⁾, 동시에 전신 증상의 발생 유무도 함께 확인하였다. 중증 환자 발생의 예측 인자를 찾기 위한 혈액 검사 비교 분석은 내원 시 시행한 초기 혈액 검사를 기준으로 하였으며, 중증 환자에서의 합병증의 발생 유무는 12시간마다 반복적으로 시행한 혈액 검사들을 조사하여 확인하였다. 조사 대상에 포함된 중증도 분류상 Grade I 이상인 모든 환자는 항뱀독소를 투여 받았고, 항뱀독소는 코박스 건조 살모사 말 항독소주(Freeze-Dried Agkistrodon Antivenom)를 사용하였으며, 1 vial당 6000 IU를 생리식염수 500 mL에 혼합하여 5시간 동안 정맥투여를 하였다. 경중독군은 초기에 항뱀독소 1 vial을 투여 받았고 퇴원 시까지 추가 투여는 없었으며, 중증독군은 초기에 항뱀독소 1 vial을 투여한 후에도 국소 증상이 진행하거나 새로운 전신 증상 또는 합병증이 발생하여 추가로 1 vial 이상을 투여 받았다. 교상 부위는 거상의 용이성 및 교상 부위 사용 제한에 대한 환자의 순응도를 높이기 위해 스플린트(splint)를 압박되지 않게 적용한 후 거상하며 보존적 치료를 시행하였고, 임상적으로 부종이 진행되지 않고 더 이상의 합병증이 관찰되지 않으며, 정상적인 혈액 검사 소견으로 진행할 것으로 예상되는 경우에 퇴원을 결정하였다.

3. 통계 처리

모든 통계분석은 SPSS for windows (ver 20.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 두 군의 연속변수는 정규분포를 따를 경우 Student's t-test를 이

용하였고, 정규분포를 따르지 않는 경우는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 범주형 변수는 Chi-square test, Fisher's exact test, linear by linear association을 이용하여 분석을 하였으며, 변수들 중에서 서로 상관성이 있을 것으로 사료되는 변수들에 대해서는 Simple correlation analysis 및 Spearman correlation analysis를 시행하였다. 독사 교상 시 중증 중독 환자 발생 여부를 예측할 수 있는 인자를 찾기 위해, 유의할 것으로 예상되는 변수들로 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 단변량 로지스틱 회귀분석 결과 의미있는 변수들로 다변량 로지스틱 회귀분석을 재차 시행하였다. 회귀분석 결과 최종적으로 유의미한 변수들을 대상으로 중증 중독 환자 발생에 대한 예후 예측도를 확인하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 곡선 하면적(area under the curve, AUC), 민감도, 특이도, 선별기준 값(cut-off value)을 산출하였다. 모든 통계는 $p < 0.05$ 인 경우에 통계적으로 유의성을 두었다.

결 과

총 연구 대상은 72명이었고, 경중독군은 27명, 중중독군은 45명이었다. 경중독군 27명의 환자 중 남자는 17명(63.0%), 여자는 10 (37.0%)명이었고, 중중독군 45명의 환자 중 남자는 29명(64.4%), 여자는 16 (35.6%)명으로 두 군에서 유의한 성별 차이는 없었다($p=0.899$). 대상 환자의 평균 연령도 경중독군은 63.2 ± 15.1 세, 중중독군은 58.2 ± 15.1 세로 유의미한 차이를 보이지 않았다($p=0.192$). 과거력은 고혈압, 당뇨, 뇌경색, 심부전, 고지혈증 등이 있었고, 두 군에서 통계학적으로 차이를 보이지 않았다($p=0.629$, $p=0.463$, $p=0.552$, $p=0.357$, $p=0.665$). 내원 전 응급 처치에 있어서는 절개 및 흡인을 시행한 경우와 탄력 붕대 등으로 압박한 경우 모두에서 두 군 간의 유의성은 보이지 않았다($p=0.463$, $p=0.905$). 교상 후 내원까지 소요 시간은 중중독군이 350.7 ± 268.9 분, 경중독군이 248.9 ± 271.5 분으로 중중독군의 소요 시간이 더 길었으며 두 군에서 통계학적 유의한 차이를 나타냈다($p=0.034$). 교상부위는 손가락이 48례(66.7%), 손이 10례(13.9%), 발이 7례(9.7%), 발가락이 3례(4.2%), 다리가 2례(2.8%), 팔이 2례(2.8%)로 두 군에서 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.572$). 국소 증상의 진행을 평가하기 위해 측정된 국소효과지수는 중중독군에서 7.6 ± 2.0 점으로, 경중독군의 5.1 ± 0.9 점보다 통계학적으로 유의하게 높았으며($p < 0.001$), 국소 증상의 진행 속도는 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.073$) (Table 1).

독사 교상 환자 중 중증독군으로 분류된 환자들의 경우, 모든 환자에서 Grade II 이상의 진단 기준에 부합하는 국소 증상의 진행이 관찰되었고, 국소 증상의 진행 없이 전신 증상이나 합병증의 발생만으로 중증도가 진행된 경우는 없었다. 중증독군 45명 중 전신 증상이 발생한 환자는 8명(17.8%)이었고 합병증이 발생한 환자는 24명(53.3%)이었으며, 전신 증상과 합병증이 모두 발생한 환자는 5명(11.1%)이었다. 중증독군에서 발생한 전신 증상으로는 오심 및 구토 3례(4.2%), 어지러움 3례(4.2%), 두통 2례

(2.8%), 시야혼탁 2례(2.8%)가 있었고, 합병증으로는 횡문근 용해증 15례(20.8%), 간수치 상승 14례(19.4%), 피부 결손 4례(5.6%), 고크레아티닌혈증 3례(4.2%), 파종성 혈관내 응고장애 3례(4.2%), 혈액 응고장애 2례(2.8%), 봉와직염 2례(2.8%)가 있었다(Table 2). 연구 대상자에서 과거력으로 간 질환과 신장 질환의 병력을 가진 환자는 없었으며 간수치 상승 14례와 고크레아티닌혈증 3례의 경우는 모두 퇴원 전 정상 수치를 회복하였다. 파종성 혈관내 응고장애 3례와 혈액 응고 장애 2례의 경우에도 모두

Table 1. Basal characteristics of patient

	MP (N=27)	SP (N=45)	Total (N=72)	p-value
Sex				0.899
Female	10 (37.0)	16 (35.6)	26 (36.1)	
Male	17 (63.0)	29 (64.4)	46 (63.9)	
Age	63.2±15.1	58.2±15.1	60.1±15.2	0.192
Past medical history				
Hypertension	8 (29.6)	11 (24.4)	19 (26.4)	0.629
Diabetes mellitus	4 (14.8)	4 (8.9)	8 (11.1)	0.463
Cerebrovascular accident	2 (7.4)	1 (2.2)	3 (4.2)	0.552
Congestive heart failure	3 (11.1)	2 (4.4)	5 (6.9)	0.357
Hypercholesterolemia	3 (11.1)	3 (6.7)	6 (8.3)	0.665
Prehospital procedure				
Incision and suction	4 (14.8)	4 (8.9)	8 (11.1)	0.463
Constriction bandage	2 (7.4)	3 (6.7)	5 (6.9)	0.905
Bite to hospital intervals (min)	248.9±271.5	350.7±268.9	312.5±270.1	0.034
Bite site				0.572
Hand	6 (22.2)	4 (8.9)	10 (13.9)	
Foot	2 (7.4)	5 (11.1)	7 (9.7)	
Arm	-	2 (4.4)	2 (2.8)	
Leg	1 (3.7)	1 (2.2)	2 (2.8)	
Finger	17 (63.0)	31 (68.9)	48 (66.7)	
Toe	1 (3.7)	2 (4.4)	3 (4.2)	
Local effect score	5.1±0.9	7.6±2.0	6.7±2.0	<0.001
Progression rate of local symptoms (cm/h)	1.63±0.44	2.64±1.97	2.26±1.65	0.073

Data are expressed as mean±standard deviation or number (%).

MP: mild poisoning group, SP: severe poisoning group, N: number of patient

Table 2. Clinical data of severe poisoning group

Systemic symptoms	N (%)	Complication	N (%)
Nausea and vomiting	3 (4.2)	Rhabdomyolysis	15 (20.8)
Dizziness	3 (4.2)	Elevation of liver enzyme	14 (19.4)
Headache	2 (2.8)	Skin defect	4 (5.6)
Blurred vision	2 (2.8)	Elevation of creatinine	3 (4.2)
		DIC	3 (4.2)
		Coagulopathy	2 (2.8)
		Cellulitis	2 (2.8)

N: number of patient, DIC: disseminated intravascular coagulopathy

정상 수치 회복 후 퇴원하였으며, 횡문근 용해증의 경우 15례 중 4례에서는 정상 수치보다 약간 높은 상태로 퇴원하였으나 외래 경과 관찰에서 정상 수치로 회복됨을 확인할 수 있었다.

초기 혈액 검사에서 CPK는 중증독군에서 259.1 ± 195.4 IU/L로 경중독군의 175.9 ± 137.6 IU/L보다 통계학적으로 유의하게 높았고($p=0.044$), CK-MB도 중증독군에서 7.1 ± 13.1 ng/mL, 경중독군에서는 1.6 ± 1.0 ng/mL로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.011$). 혈청 아밀라아제 또한 중증독군에서 168.8 ± 58.7 IU/L로 경중독군의 130.4 ± 57.2 IU/L보다 유의하게 높았으며($p=0.008$), 그 외의 혈액 검사 결과에서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이는 검사 항목은 없었다. 추가적으로, 심장 독성의 가능성을 고려하여 유의미한 차이를 보였던 CK-MB와 CPK의 비를 산출하여 두 군 간에 비교해 보았으나 이

역시 통계학적 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.081$) (Table 3).

중증독군과 경중독군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였던 교상 후 내원까지의 소요시간 이, 유의한 차이를 보인 국소효과지수 및 다른 혈액 검사 항목들인 CPK, CK-MB, 혈청 아밀라아제와 연관성이 있는지 확인해 보기 위해 이 항목들을 변수로 추가적인 상관분석을 시행하였으나 서로 간에 상관성은 없는 것으로 나타났다($p=0.093$, $p=0.120$, $p=0.397$, $p=0.112$) (Table 4).

교상 후 내원까지의 소요시간, 국소효과지수, CPK, CK-MB, 혈청 아밀라아제를 변수로 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 국소효과지수, CK-MB, 혈청 아밀라아제가 유의한 결과를 보였으며($p<0.001$, $p=0.033$, $p=0.012$), 이 세 가지 항목을 변수로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고 그 결과, 국소효과지수와 혈청 아밀

Table 3. Initial laboratory data of snake bite patient

	MP	SP	p-value
White blood cell (/mm ³)	7,855.9±2537.6	9,178.2±4129.4	0.123
Hemoglobin (g/dL)	14.0±1.3	13.8±1.3	0.518
Hematocrit (%)	41.1±3.5	40.7±3.7	0.541
Platelet ($\times 10^3$ /mm ³)	233.3±45.3	248.9±77.3	0.326
aPTT (sec)	24.6±2.7	34.7±42.0	0.175
Prothrombin time (sec)	10.6±0.6	14.9±15.8	0.186
Fibrinogen (mg/dl)	262.0±51.4	239.2±82.4	0.200
Sodium (mmol/L)	139.4±2.2	138.9±2.5	0.317
Potassium(mmol/L)	4.1±0.3	4.0±0.3	0.235
Chloride (mmol/L)	106.3±2.8	106.0±3.6	0.751
Direct bilirubin (mg/dL)	0.2±0.1	0.2±0.1	0.592
Lipase (IU/L)	36.7±10.1	35.9±11.3	0.692
Myoglobin (ng/mL)	51.6±23.3	165.0±204.9	0.094
CPK (IU/L)	175.9±137.6	259.1±195.4	0.044
CK-MB (ng/mL)	1.6±1.0	7.1±13.1	0.011
CK-MB/CPK ratio	1.16±0.65	2.00±1.93	0.081
Amylase (IU/L)	130.4±57.2	168.8±58.7	0.008
Total calcium (mg/dL)	9.1±0.6	9.1±0.4	0.944
Phosphate (mg/dL)	3.4±0.8	3.4±0.6	0.771
Glucose (mg/dL)	120.2±31.7	129.6±52.2	0.605
Urea nitrogen (mg/dL)	17.6±4.8	18.6±9.2	0.879
Creatinine (mg/dL)	0.8±0.2	0.9±0.5	0.364
Total protein (g/dL)	7.0±0.6	7.0±0.5	0.797
Albumin (g/dL)	4.3±0.3	4.2±0.3	0.451
Total bilirubin (mg/dL)	0.7±0.2	0.7±0.5	0.151
Alkaline phosphatase (IU/L)	217.6±71.4	196.6±110.2	0.382
AST (IU/L)	24.2±5.9	29.5±25.5	0.825
ALT (IU/L)	20.7±9.4	20.1±11.0	0.588
C-reactive protein (mg/dl)	0.1±0.2	0.2±0.5	0.216

Data are expressed as mean±standard deviation.

MP: mild poisoning group, SP: sever poisoning group, aPTT: activated partial thromboplastin time, CPK: creatine phosphokinase, CK-MB: creatine phosphokinase MB isoenzyme, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

라아제가 통계학적으로 유의하였다($p < 0.001$, $p = 0.017$).
중증독균에 포함될 위험성은 국소효과지수가 1 증가할 때

Table 4. Correlation analysis between bite to hospital interval and prognostic markers

	r*	p-value
Local effect score	0.199	0.093
Creatine phosphokinase	0.185	0.120
CK-MB	0.101	0.397
Amylase	0.189	0.112

CK-MB: creatine phosphokinase MB isoenzyme

*r: correlation coefficient

Table 5. Logistic regression of variables as a clinical prognostic markers

	Odds ratio	95% Confidence interval		p-value
		lower	upper	
Univairate				
Bite to hospital interval	1.002	1.000	1.004	0.128
Local effect score	3.500	1.838	6.666	<0.001
Creatine phosphokinase	1.003	1.000	1.007	0.069
CK-MB	1.426	1.030	1.975	0.033
Amylase	1.012	1.003	1.021	0.012
Multivariate				
Local effect score	3.983	1.865	8.507	<0.001
CK-MB	1.411	0.817	2.436	0.216
Amylase	1.020	1.003	1.036	0.017

CK-MB: creatine phosphokinase MB isoenzyme

3.983배씩 증가하며, 혈청 아밀라아제가 1 증가할 때 1.020배씩 증가하는 것으로 나타났다(Table 5).

회귀분석 결과 유의미한 변수로 확인된 국소효과지수와 혈청 아밀라아제를 대상으로 중증 중독 환자 발생에 대한 예후 예측성을 확인하고자 ROC curve를 이용하여 cut-off value를 산출하였다. 그 결과 국소효과지수의 경우, AUC가 0.867, cut-off value는 >6이었고, 민감도와 특이도는 각각 62.2%, 92.6%였다. 혈청 아밀라아제의 경우, AUC가 0.667, cut-off value는 143.5였으며, 민감도와 특이도는 각각 62.2%, 55.6%였다(Fig. 1).

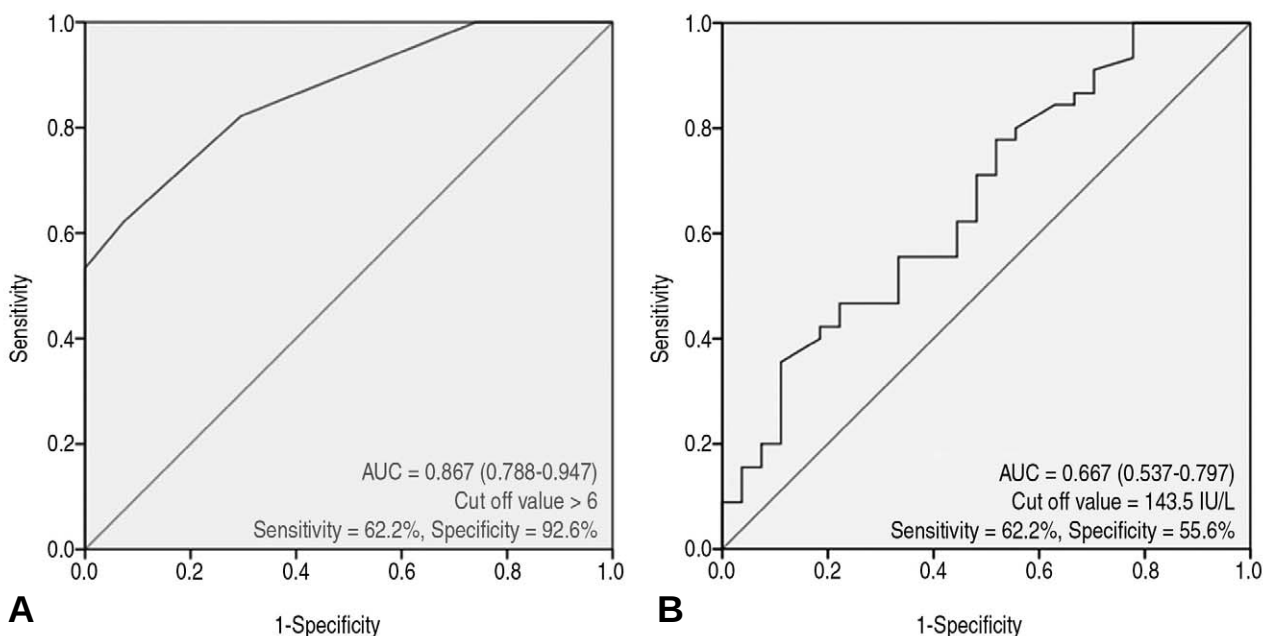


Fig. 1. The receiver operating characteristic (ROC) curves of local effect scoring system and serum amylase for predictive severity in snake bite patients. (A: local effect scoring system, B: serum amylase) AUC: area under the curve

고 찰

이번 연구에서 저자들은 독사 교상으로 내원한 환자들 이 재원 중 국소 증상이 심해지거나, 전신 증상이나 합병증이 발생하게 되는 것을 미리 예측해 볼 수 있는 인자들을 확인해 보고자 하였다. 연구 결과, 경중독군보다 중중독군에서 국소효과지수와 내원 초기 혈액 검사상 혈청 아밀라아제의 수치가 유의하게 높은 것으로 나타났고, 다변량 로지스틱 회귀분석 결과, 국소효과지수와 혈청 아밀라아제가 중중 환자 발생의 초기 예측 인자로서 유의미한 것으로 확인되었다.

독사 교상으로 인한 임상 증상은 무증상이나 가벼운 국소 증상만 있는 경우에서부터 진행하는 심한 국소 증상이나 전신 증상, 합병증 등의 중중 독성 증상까지 다양하게 나타날 수 있으며, 현재 이러한 독사 교상 환자의 중증도에 영향을 미치는 인자에 관한 연구들도 다수 보고되고 있다. Ozay 등⁹⁾은 살모사과(Viperidae)를 대상으로 시행한 연구에서 증상에 따른 grade, 혈소판 수치 100,000/mm³ 이하, 아스파르트산 아미노전이효소 50 IU/L 이상, 반상출혈 등이 중중 합병증 발생에 연관이 있을 것이라고 보고하였다. Moss 등¹⁰⁾은 방울뱀아과(Crotalidae)의 방울뱀을 대상으로 시행한 연구에서 손, 발, 체간 등의 근위부 교상보다 손가락 같은 원위부 교상에서 보다 경한 중증도를 보인다고 하였고, 그 이유는 손가락 같은 원위부는 근위부보다 부피가 작아서 주입되는 뱀독의 양이 적을 수 있으며, 손가락 말단부의 혈액 순환이 인체의 다른 부위보다 더 적기 때문이라고 하였다. Jin 등¹¹⁾은 독사 교상 환자에서 국소효과지수(local effect scoring system) 9-16점, 항독소를 보유한 병원으로 이송 및 항독소를 사용하기까지의 시간이 증가할수록 합병증 및 전신증상의 발생빈도가 증가하고, 교상 부위가 손가락, 발가락 등의 원위부 교상보다 손, 발, 팔다리, 체간 등의 근위부 교상일 경우 상대적으로 넓은 면적과 빠른 흡수에 의하여 중중 합병증 발생의 빈도가 높았다고 하였다. 이번 연구에서 교상 부위는 중중독군과 경중독군에서 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았으며, 독사 교상 이후 병원 내원까지 걸린 시간은 중중독군이 경중독군에 비해 더 오래 소요되었고 통계적으로도 유의한 차이를 보였으나, 로지스틱 회귀분석에서 중중 환자 발생의 예측 인자로는 선택되지 못하였다. 또한 이번 연구에서 혈소판 및 아스파르트산 아미노전이효소 수치도 경중독군과 중중독군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데, 재원기간 중에 추가로 시행한 혈액 검사상에서는 간 효소 수치의 상승이 14명(18.9%), 혈소판 감소가 5명(7.0%)에서 확인이 되었다. 간 효소 수치가 상승한 14

명 중 12명은 황문근 용해증이 발생한 환자로, 간 효소 수치의 상승은 직접적인 간 독성에서 기인한 부분도 있겠으나 근세포 손상에서 기인한 것이 더 많을 것으로 생각되며 초기에 간 효소 수치가 두 군에서 차이가 없었던 것은 경미한 근세포 손상으로 인해 간 효소 수치 상승이 뚜렷하지 않았기 때문인 것으로 추정된다. 또한 혈소판 감소는 DIC와 혈액 응고 장애 때문인 것으로 생각되며 혈액 응고 장애가 혈액 검사에서 나타나기까지는 일정한 시간이 소요되기 때문에 이 역시 초기 혈액 검사에서는 유의미한 차이가 없었던 것으로 생각된다.

뱀독에 포함되어 있는 포스포리파아제 A2 (phospholipase A2), 단백분해효소 등과 같은 성분은 림프관을 따라서 확산하며 직접적인 조직 손상과 염증 반응을 일으켜 교상 부위에서부터 통증, 압통, 발적, 부종, 근육괴사 등의 국소 조직 소견을 유발한다^{12,13)}. 부종이 심해지고 국소 증상이 광범위해지면 근육 손상으로 혈중 미오글로빈과 크레아틴 포스포키나아제 수치가 상승하는 황문근 용해증 및 저혈압이 유발될 수 있으며, 이로 인하여 급성 신부전도 발생할 수 있다^{3,14)}. 뿐만 아니라 뱀독이 세뇨관에 직접 독성 작용을 하거나 혈액 응고 이상으로 인한 신장 미세혈관의 출혈 또는 폐색으로 인해서도 급성 신부전이 발생할 수 있다⁴⁾. 이번 연구에서는 재원 기간 중 중중독군에서 황문근 용해증이 16명(20.3%), 고크레아티닌혈증이 3명(3.8%) 발생하였다. 또한 이번 연구의 초기 혈액 검사에서 혈중 미오글로빈은 중중독군과 경중독군에서 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았고, CK-MB와 CPK는 중중독군에서 유의하게 높게 측정되었으나 로지스틱 회귀분석 결과, 중중 환자 발생의 예측 인자로 선택되지는 못하였다. 내원 당시 초기 혈액 검사에서 CPK의 유의미한 차이는 뱀독에 의한 골격근 손상 때문인 것으로 생각되며, 혈중 미오글로빈이 두 군 간에 유의한 차이가 나지 않은 것은 내원 초기 경미한 골격근 손상과 혈장 미오글로빈의 짧은 반감기(2-3시간) 및 낮은 음성 예측도가 복합적으로 기인한 것으로 생각된다^{15,16)}. CK-MB의 수치가 유의한 차이를 보인 이유 역시, 중중독군의 환자에서 재원기간 중 임상양상 및 심전도 검사상 심근 손상을 의심할 수 있는 증거는 관찰할 수 없었고 심근 손상의 가능성을 고려하여 측정된 CK-MB/CPK ratio 역시 3 미만의 수치를 보였기에, 골격근 손상 때문인 것으로 사료된다. Carroll 등¹⁷⁾도 방울뱀아과(Crotalidae)의 방울뱀을 대상으로 시행한 연구에서 CPK의 증가와 혈청 CK-MB의 빈번한 증가에도 불구하고 심장 손상의 증거는 발견하지 못하였고, 골격근 손상으로 인한 황문근 용해증 때문이라고 보고하였다.

이번 연구에서 근육 손상 국소효과지수(local effect

scoring system)의 경우 중증독군에서 경증독군에 비해 유의하게 높았으며, 중증 독성 환자를 예측하는 인자인 것으로 확인되었다. 국소적 증상의 진행 속도는 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 중증독군에서 국소 증상이 더 진행됨을 국소효과지수를 통해 확인할 수 있었으며 근육 손상으로 인한 횡문근 용해증 역시 중증독군에서 관찰할 수 있었다. Kang 등¹⁸⁾은 전통적 독사 교상 중증도 평가 척도를 기준으로 항뱀독소의 투여 용량을 결정할 경우, 국소효과지수의 통증 지수가 2점 이상인 환자에서 항뱀독소를 추가 투여할 가능성이 높음을 보고하며 독사 교상 환자가 내원 시 국소효과지수를 함께 측정할 것을 권장하였다.

혈청 아밀라아제는 주로 췌장과 침샘에 분포하며, 근육에 분포하는 비율은 췌장에 비해 10,000배 이하이나 심각한 근육 손상이 있을 시 상승할 수도 있는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 또한 신장 기능이 떨어지는 경우와 간 손상 시에도 대사 및 배출 장애로 인하여 혈청 아밀라아제가 상승할 수 있는 것으로 보고되고 있다^{20,21)}. 뱀 교상으로 인한 중독 증상에서 췌장 수치의 상승은 일반적으로 잘 언급되지 않는 부분이지만, 실제 뱀 교상으로 인한 혈청 아밀라아제의 상승을 보고한 증례는 적지 않다. Valenta 등²²⁾은 살모사과(Viperidae)의 *Cerastes cerastes* 교상 이후 급성 췌장염이 발생한 케이스를 보고하였고, 췌장 조직의 손상은 포스포리파아제 A2의 활성화에 의해 발생하는 것으로 보았다. Malkarnekar 등²³⁾도 뱀 교상에서의 급성 췌장염 발생을 보고하며, 대부분의 뱀 독에 포함되어 있는 지질 분해 효소인 포스포리파아제 A2가 관여하는 것이라 추측하였고 이로 인해 췌장의 선방 세포(acinar cell)가 손상되고 췌장염이 유발된다고 하였다. Seelig 등²⁴⁾은 동물 실험에서 코브라 뱀독을 췌장관에 주입 후 보체계 활성화에 의해 췌장염 발생을 보고하며 독사 교상 시 뱀독에 의한 보체계의 활성화가 췌장염의 원인임을 보고하였다. 이번 연구에서는 혈청 아밀라아제의 수치가 급성 췌장염의 진단기준에 부합할 만큼 상승하지 않았지만 중증독군에서 경증독군에 비해 유의하게 높았으며 중증 독성 환자를 예측하는 인자인 것으로 확인되었다. 이번 연구에서 아밀라아제 아이소타입(isotype)에 대한 조사를 하지 않았기 때문에 혈청 아밀라아제가 상승하는 표적기관은 알 수 없었으나, 내원 초기에 심각한 근육 손상과 이에 부합하는 CPK의 수치의 상승이 없었던 점을 고려할 때, 혈청 아밀라아제 수치가 상승한 것은 골격근 손상이 아닌 뱀독에 의한 직접적인 췌장 조직의 손상 및 아밀라아제의 대사, 배출 등과 관련된 전신 상태의 영향 때문인 것으로 생각된다.

뱀독이 주입되면 혈소판 수치가 점차적으로 감소하여

국소 출혈부터 위장관 출혈, 두개내 출혈 등의 심각한 출혈이 발생할 수 있다⁴⁾. 또한, 프로트롬빈 시간의 연장과 섬유소원의 감소 소견이 나타나며, Lee 등²⁵⁾은 섬유소원 검사가 파종성 혈관내 응고장애를 예측할 수 있는 예민한 지표로 알려져 있으며, 프로트롬빈 시간은 재원 2-4일에 급격하게 연장을 보이는 경우가 많으므로 추적검사가 매우 중요하다고 하였다. 이번 연구에서는 중증독군의 경우, 내원 기간 중에 파종성 혈관내 응고장애가 3명(3.8%), 혈액 응고장애가 2명(2.5%)에서 관찰되었으나, 내원 초기 혈액 검사에서는 프로트롬빈 시간과 섬유소원이 중증독군과 경증독군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

현재 국내에는 항뱀독소 투여에 관한 표준화 된 지침은 아직 없는 실정이다. 독사 교상 환자의 합병증과 재원기간을 줄이기 위해 전통적인 독사 교상 중증도 평가 척도(traditional snakebite severity grading scale)상 Grade II 이상인 환자에서 항뱀독소 투여 전 피부반응검사를 실시하여 이상이 없는 경우에는 항뱀독소를 투여 및 괴사부위에 대한 지연 변연절제술이 권장되며, 피부반응 검사상 이상이 있는 경우에는 괴사부위에 대한 조기 변연절제술이 권장되고 있다²⁶⁾. 하지만 우리나라 독사 교상의 경우에는 30-40% 이상의 환자에서 초기 등급 평가 12시간 이후에도 중증도가 한 단계 높아지는 경우가 많은 것으로 보고되고 있어²⁷⁾, Grade II 이하인 환자에서도 12시간 동안 주의 깊게 관찰하며 '관찰 중 국소 소견이 교상 부위 쪽 사지의 절반을 넘어서 중증도가 진행되는 경우, 교상 부위에 괴사나 구획증후군 위험이 관찰되는 경우, 국소효과지수(local effect scoring system) 9-16점인 경우, 혈액 검사상 이상 소견 또는 전신 중독 소견이 관찰되는 경우에는 항뱀독소를 투여하도록 권장되고 있다^{14,28)}. 이번 연구 결과에 의하면, 독사 교상으로 내원한 환자가 국소효과지수(local effect scoring system) 7점 이상인 경우, 초기 혈액 검사상 혈청 아밀라아제가 높을 경우 향후 국소 증상이 심하게 진행되거나 전신 증상 또는 합병증이 발생할 가능성이 높으므로, 장시간 주의 깊게 관찰하고 적극적인 검사를 시행하여 항뱀독소의 투여를 대비하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구가 가지고 있는 제한점으로는, 후향적으로 의무기록을 조사하였기 때문에 독사의 종류 및 교상 시간 그리고 내원 전 시행한 처치 등에 대해서 환자나 보호자의 진술에만 의존할 수 밖에 없어서 정확하게 조사가 되지 않았을 가능성이 있으며, 경증 환자들은 대부분 외래 추적진료를 하지 않아서 지연된 합병증의 발생 가능성에 대해서는 조사가 이루어지지 못하였을 수 있다. 또한 이번 연

구는 일개 지역응급의료기관에서 시행한 결과이어서 연구결과를 일반화시키는 데 한계가 있다. 이러한 문제점들을 극복하기 위해 독사 교상 시 중증 환자 발생의 예측 인자에 관하여 전향적 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

독사 교상에 의해 나타나는 중독 증상은 다양하며, 치료의 근간은 항뱀독소의 투여이다. 이번 연구 결과, 국소효과지수와 혈청 아밀라아제는 독사 교상 환자에서 중증 독성 증상 발생의 예측 인자인 것으로 확인되었다. 독사 교상 환자에서 내원 초기 국소효과지수 및 응급실 초기 혈액 검사상의 혈청 아밀라아제 수치가 높을 경우 향후 면밀한 관찰이 필요하며, 적절한 시기에 빠른 항뱀독소의 투여를 통해 환자의 임상 증상 및 예후의 악화를 막아야 할 것이다.

참고문헌

- World Health Organization. Geneva: Venomous snakes distribution and species risk categories; 2013. Available from: <http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database> [cited 20 October 2013].
- Shim JH, Son YJ, Lee SS, Park KS, Oh HB, Park YD. Ecological study on poisonous snake and investigation of the venom characteristics, snakebiting frequency in Korea. *Korean J Environ Ecol* 1998;12:58-77.
- Warrell DA. Snake bite. *Lancet* 2010;375:77-88.
- Hifumi T, Sakai A, Kondo Y, Yamamoto A, Morine N, Ato M et al. Venomous snake bites: clinical diagnosis and treatment. *J Intensive care* 2015;3:16-20.
- You KM, Kwon WY, Kwon TH, Shin JH, Lee HJ. Optimal dose of antivenin for asymptomatic or minor envenomation patient with Korean viperidae injuries. *J Korean Soc Emerg Med* 2013;24:420-7.
- Peterson ME. Snake bite: pit vipers. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:174-82.
- Dart RC, Hurlbut KM, Garcia R, Boren J. Validation of a severity score for the assessment of crotalid snakebite. *Ann Emerg Med* 1996;27:321-6.
- Scharman EJ, Noffsinger VD. Copperhead snakebites: clinical severity of local effects. *Ann Emerg Med* 2001;38:55-61.
- Ozay G, Bosnak M, Ece A, Davutoglu M, Dikici B, Gurkan F et al. Clinical characteristics of children with snakebite poisoning and management of complications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Int* 2005;47:669-75.
- Moss ST, Bogdan G, Dart RC, Nordt SP, Williams SR, Clark RF. Association of rattlesnake bite location with severity of clinical manifestations. *Ann Emerg Med* 1997;30:58-61.
- Jin SC, Lee JW, Yang SJ, Joo MD, Choi WI. Consideration of factors associated with complications and systemic symptoms of snake bites. *J Korean Soc Emerg Med* 2008;19:686-96.
- Sajevic T, Leonardi A, Krizaj I. Haemostatically active proteins in snake venoms. *Toxicon* 2011;57:627-45.
- Lim H, Kang HG, Kim KH. Antivenom for snake bite in Korea. *J Korea Med Assoc*. 2013;56:1091-103.
- Hifumi T, Yamamoto A, Morokuma K, Okada I, Kiriu N, Ogasawara T, et al. Clinical efficacy of antivenom and cepharanthine for the treatment of Mamushi (*Gloydius blomhoffii*) bites in tertiary care centers in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:26-31.
- Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005;9:158-69.
- Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014;3:303-12.
- Carroll RR, Hall EL, Kitchens CS. Canebrake rattlesnake envenomation. *Ann Emerg Med* 1997;30:45-8.
- Kang SO, Moon JM, Chun BJ. Consideration of factors associated with complications and systemic symptoms of snake bites. *J Korean Soc Emerg Med* 2016;27:272-9.
- Hara I, Nakano Y, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Treatment of crush syndrome patients following the great Hanshin earthquake. *Int J Urol* 1997;4:202-5.
- Buchman AL, Ament ME, Moukarzel A. Total serum amylase but not lipase correlates with measured glomerular filtration rate. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:204-6.
- Pezzilli R, Andreone P, Morselli-Labate AM, Sama C, Billi P, Cursaro C, et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases. *Dig Dis Sci* 1999;44:350-5.
- Valenta J, Stach Z, Svítek M. Acute pancreatitis after viperid snake cerastes cerastes envenoming: a case report. *Prague Med Rep* 2010;111:69-75.
- Malkarnekar S, Naveen L. A rare case of acute pancreatitis following snake envenomation with fatal outcome. *Trop J Med Res*. 2014;17:137-9.
- Seelig R, Seelig HP. The possible role of serum complement system in the formal pathogenesis of acute pancreatitis II. Cobra venom factor pancreatitis: Sodiumtaurocholate and deoxycholate pancreatitis. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1975;22:335-46.
- Lee BJ, Hong SI, Kim HS, Kim TH, Lee JH, Kim HJ, et al. Hematological features of coagulopathy and the effica-

- cy of antivenin therapy for a Korean snakebite. J Korean Surg Soc 2007;72:18-26.
26. Rha JH, Kwon SM, Oh JR, Han BK, Lee KH, Kim JH. Snakebite in Korea: A Guideline to Primary Surgical Management. Yonsei Med J 2015;56:1443-8.
27. Kim DH, Choe SM, Oh YM, Oh JS, Kyong YY, Choi KH. Clinical significance of delayed re-evaluation in initial symptoms following snakebite injuries. J Korean Soc Clin Toxicol 2009;7:97-104.
28. Han SK, Kim IS, Ryu S, Lee JW, Kim SW, Yoo IS et al. The effectiveness of antivenin in treating snake bites resulting in minimal clinical symptoms. J Korean Soc Emerg Med 2007;18:577-83.