

제초제 Dicamba 중독에 의한 횡문근융해증과 급성신부전이 동반된 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

진규복 · 황은아 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

A Case of Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure after Dicamba Ingestion

Gyu Bok Jin, M.D., Eun Ah Hwang, M.D., Seung Yeup Han, M.D.,
Sung Bae Park, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Dongsan Kidney Institute, Daegu, Korea*

Abstract : Dicamba, a broad-spectrum chlorobenzoic acid herbicide, is considered a moderately dangerous substance for human. Dicamba poisoning is uncommon but may produce serious and sometimes fatal sequelae such as prolonged coma and acidemia. Renal failure occurred infrequently, usually in association with hypovolemic shock or rhabdomyolysis. We report a case of rhabdomyolysis with acute renal failure after dicamba ingestion in a previously healthy 58-year-old man, which was successfully treated with 6-day hemodialysis and supportive care.

Key Words : Acute renal failure, Dicamba, Rhabdomyolysis

서 론

Chlorophenoxy계 제초제의 하나인 dicamba (2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid)는 중독 등급 3급인 식물성 호르몬 제초제[1]로 목초지나 농장, 도로 등 활엽수의 제거에 널리 이용되고 있다. Dicamba에 의한 인체 독작용에 대한 보고는 드물며, 중독 시 소화계, 중추신경계, 말초신경계, 근육계의 이상과 함께 간부전, 급성 신부전 등을 일으킬 수 있

으며, 대량 음독시에는 사망까지 이를 수 있다[1-5]. 현재까지 국내에서는 chlorophenoxy계 제초제와 dicamba 음독 후 횡문근융해증과 급성 신부전이 동반된 예가 각각 1례씩만이 보고되어 있다[6,7]. 저자들은 자살 목적으로 치사량 이상의 dicamba 음독 후 횡문근융해증과 급성 신부전이 동반된 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자: 이 O 수, 58세, 남자

주소: 혼수

현병력: 자살목적으로 dicamba(반벨®) 300 mL를 마신 후 4시간만에 혼수상태로 발견되어 계명대학교 동산의료원 응급실로 후송되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 환자는 급성병색이었으며 의식상태는 혼수였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 115회/분, 호흡수 30회/분, 체온 37.2°C였다. 흉부 청진상 양측 폐하부에서 수포음이 청진되었고 다른 이학적 검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 응급실 내원 당시 말초혈액검사 상 백혈구 18,060/ μ L, 혈색소 15.9 g/dL, 적혈구용적율 46.7%, 혈소판 431,000/ μ L였다. 요검사 상 요비중 1.020, pH 5.0, 알부민 (1+), 적혈구 5-7/HPF였다. 혈청 생화학검사상 BUN 27 mg/dL, 혈청크레아티닌 2.5 mg/dL, 나트륨 149 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, 염소 112 mEq/L, 총 칼슘 7.4 mg/dL, 인 11.4 mg/dL, 혈청음이온간격 20 mmol/L이었다. ALP 59 IU/L, AST 254 IU/L, ALT 52 IU/L, CK 984 IU/L, LDH 2,750 IU/L 였으며 혈청미오글로빈 3,260 ng/mL였다. 동맥혈검사 상 pH 7.2, PCO₂ 76.7 mmHg, PO₂ 69.1 mmHg, HCO₃⁻ 17.2 mEq/L, 산소포화도 85.2%였다. 요 중 나트륨농도는 22 mEq/L였으며 FENa는 0.44%였다.

방사선학적 소견: 흉부 단순 방사선 사진상 양측 폐야의 혈관음영의 증가와 간질성 부종이 관찰되었다.

치료 및 경과: 내원 당시 의식은 혼수 상태였으며 저산소혈증 및 폐부종의 소견이 관찰되어 즉시 기도삽관후 인공호흡기 치료를 시작하였고, 위세척을 포함한 약물중독의 일반적인 치료를 시행하였다. 제 2병일째 환자는 혼수상태가 지속되었고 시간당 요량이 30 mL로 감소되면서 폐부종이 악화되는 소견을 보여 저용량 dopamine과 furosemide를 지속 정주하였다. 제 3병일째부터 1일 요량이 170 mL이하로 감소되면서 혈청 BUN 67 mg/dL, 혈청크레아티닌

치가 6.9 mg/dL로 상승되고 혈청미오글로빈 및 CK가 각각 15,578 ng/mL 및 24,640 IU/L로 증가되어 횡문근 용해 및 이로 인한 급성 신부전이 합병된 것으로 진단하고 4시간에 걸쳐 응급 혈액투석을 시행하였다(Fig. 1). 연속 2회의 혈액투석 치료 후 폐부종은 호전되었으며 제 5병일째 환자의 의식은 혼수 상태에서 기면상태로 호전을 보이면서 자발적 호흡도 가능하게 되어 기도삽관을 제거하였다. 필요는 이후에도 지속되어 규칙적으로 혈액투석을 시행하였다. 제 9병일째 심외부의 지속적인 통증과 함께 혈청 amylase 340 IU/L, 혈청 lipase 1,284 IU/L로 상승되면서 복부 초음파검사 상 췌장음영 감소 소견이 관찰되어 급성 췌장염이 병발한 것으로 진단하였다. 제 10병일째부터 1일 요량이 500 mL이상으로 증가하기 시작하였고, 제 11병일째부터는 환자의 의식이 명료해지면서 1일 요량도 1,000 mL이상으로 증가하였다. 이후 신기능은 급속히 호전되어 혈액투석치료를 중단하였으며 혈청미오글로빈 및 CK치 또한 급속히 호전되었다(Fig. 2). 병발된 급성췌장염에 대해서는 보존적인 치료 후 복통이 호전되었으며 혈청 amylase 및 lipase치도 정상화되었다. 제 20병일째 혈청크레아티닌치는 3.2 mg/dL로 감소되었고 전해질 및 혈청미오글로빈, CK 등은 정상으로 회복되었고 1일 요량이 2,000 mL이상 유지되는 상태로 퇴원하였다. 퇴원 3개월째 혈청크레아티닌치 1.2 mg/dL로 정상으로 회복되었으며 현재까지 특별한 합병증 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

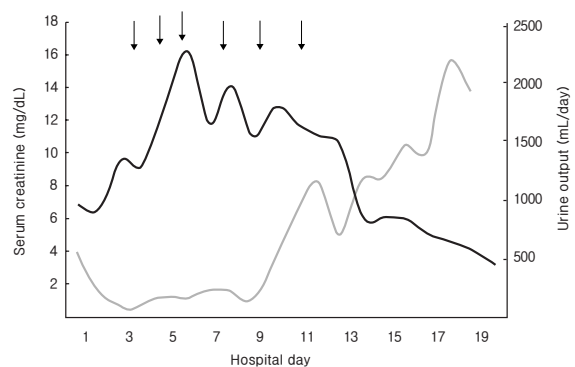


Fig. 1. Changes of serum creatinine level and urine output. Black line: creatinine, gray line: urine output, arrow: hemodialysis.

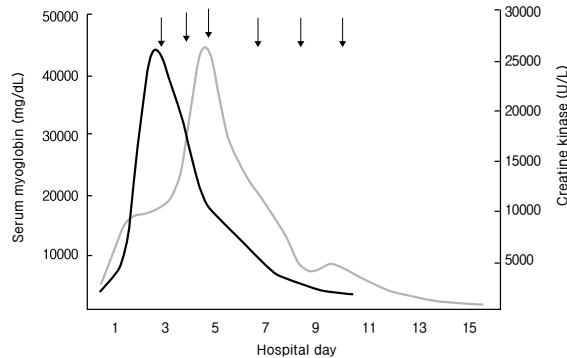


Fig. 2. Serial serum myoglobin and creatine kinase changes. Black line: myoglobin, gray line : creatine kinase, arrows: hemodialysis.

고찰

Dicamba는 식물 성장호르몬과 유사한 구조를 가지면서 식물의 생리적 성장을 방해하여 광엽수 등의 제거에 광범위하게 사용되는 중독 등급 3급인 식물성 호르몬 제초제이다[1]. 이는 chlorophenoxy계 제초제와 화학적으로 유사하여 종종 같은 종류의 제초제로 취급되며 급성 중독 시 중독 기전, 임상 증상 및 치료 또한 chlorophenoxy계 제초제와 동일한 것으로 보고되고 있다[1]. 현재까지 chlorophenoxy계 제초제에 의한 급성 중독에 대하여 국내의 통계적 보고는 없으며, 다만 Casey와 Vale[8]의 보고에 의하면 모든 제초제 중독의 5%가 chlorophenoxy계 제초제로 인한 것이며 치명적인 중독의 0.05%를 차지한다고 보고하였다. 국내에서는 중증의 chlorophenoxy계 제초제 중독으로 인한 급성 신부전을 혈액투석으로 치유한 1례가 보고되어 있고[6], dicamba 중독에 의한 횡문근 융해 및 급성 신부전이 동반된 1례의 보고가 있을 뿐이다[7].

Dicamba의 중독은 흡입, 피부접촉, 음독 등에 의해 발생되며 흡입 및 피부접촉에 의한 중독은 증상이 경미하다[1,3]. 음독에 의한 중독 증상은 소화계, 중추신경계, 말초신경계, 근육계 등의 증상으로 나타나며 대량 음독시 혼수, 근강직, 부정맥, 폐부종, 급성 신부전 및 심한 경우 사망에까지 이를 수 있으며 치사량은 28 g 이상으로 알려져 있다[1-5]. 위장관계

증상으로는 구토가 가장 특징적인 초기 증상이며, 그 외 구강내 작열감, 복통, 설사 등이 나타날 수 있으며 간혹 위장관출혈에 의한 저혈량성 쇼크를 일으키는 것으로 알려져 있다[1]. 저혈압은 chlorophenoxy계 제초제 중독 시 초기에 나타날 수 있으며 이는 위장관내의 수분 소실 및 출혈에 의한 혈관내 용적 감소에 의하며, 그외 chlorophenoxy계 제초제에 의한 혈관 확장 및 심근에 대한 독작용도 관여하는 것으로 보고되고 있다[9]. 이 증례에서는 자살 목적으로 치사량의 5배에 해당되는 140 g의 dicamba를 음독 후 혼수상태로 발견된 경우로 입원 당시 저혈압은 관찰되지 않았으나 심전도상 QT간격의 연장을 보였다. 이와 같은 심전도의 변화는 일시적인 심근허혈에 의한 것으로 생각되며, 여기에는 chlorophenoxy계 제초제의 독성에 해당하는 혈관 확장 및 심근에 대한 직접적인 독작용이 관여하였을 것이라 추측하였다.

중추신경계 증상은 다양하게 발현될 수 있는데, 대부분의 치명적인 중독환자에서 혼수가 나타나는 것으로 알려져 있다[9]. 그 외 근육 긴장과 과다반사 등의 상부 운동신경계 증상 및 축동, 운동실조, 안진, 환각, 경련, 중추신경계 억제에 의한 저환기 등의 증상이 나타날 수 있다[10]. 신경근계의 증상으로 근위축, 근연축, 건반사 소실 등의 나타나기도 하며, 그 외 순환장애에 의한 대사산증, 간효소치의 상승, 혈소판 감소증, 용혈성빈혈, 저칼슘혈증 등이 나타난다[1].

Chlorophenoxy계 제초제에 의한 횡문근 융해증은 심한 근경련에 의해 이차적으로 발생하는 것으로 추측하고 있으며, 그외 근세포에 대한 약물의 직접적인 독작용도 관여할 것으로 생각되고 있다[9]. 마찬가지로 chlorophenoxy계 제초제 중독증에서 동반되는 급성 신부전은 저혈량 쇼크나 횡문근 융해증의 결과로 발생하는 것이 대부분이나 드물게 약물에 의한 직접적인 신손상으로 인해 급성 신부전이 발생한다는 보고가 있다[1]. 이 증례의 경우 내원당시 저혈압은 관찰되지 않았고 혼수상태로 근강직 또는 근경련 등을 정확히 평가할 수는 없었다. 그러나 혈청 LDH, CK, 미오글로빈 등의 증가 소견을 보여 횡문근 융해증과 이로 인한 급성 세뇨관괴사가 발생하였을 것으로 생각하였다. 경과 중 혈청 amylase 및

lipase의 증가 소견도 보였는데, 이지은 등[7]의 보고에서도 동일한 제초제에 의한 췌장 독성이 보고된 바가 있어 이 증례에서도 dicamba의 독작용에 의한 췌장염이 병발한 것으로 생각되었다.

이러한 chlorophenoxy계 제초제의 독성에 대한 기전은 현재까지 정확하게 검증되지는 않았으나 다음 3가지의 기전이 실험적으로 가정되고 있다. 첫 번째로 형질막을 파괴하여 세포막의 운반기전을 파괴시킨다. 이 기전은 용량의존적이며 중추신경계 손상과 관련이 있을 것으로 알려져 있다[11,12]. 두 번째 기전은 chlorophenoxy acid가 구조적으로 아세트산과 관련되어 acetyl-CoA의 유사체를 생성함으로써 acetyl-CoA가 관여하는 대사과정에 변성을 초래한다[13]. 세 번째 기전은 산화인산화의 결함 방해로 생각되는데 이는 간에서 미토콘드리아막의 인지질층의 변형을 초래함으로써 대사장애를 일으킨다고 알려져 있다[14].

Chlorophenoxy계 제초제중독 시 치료는 다른 약물의 중독과 같이 체외에 오염된 약물의 세척 및 음독 시 구토, 위세척 및 활성탄 등의 위내 약물의 제거 등의 일반적인 독극물의 치료에 준해서 시행하게 된다[1]. 심한 중독증의 경우 소변의 알칼리화 이뇨법 및 혈액투석을 이용하여 체내에서 약물을 제거하는 것이다[2-4,15]. Flanagan 등[2]은 혼수 및 예후가 불량할 것으로 예상되는 심한 산혈증 및 혈중 chlorophenoxy 농도가 500 mg/L이상인 경우 반드시 알칼리화 이뇨법을 시행해야 한다고 주장하였다. 알칼리화 이뇨법 시에는 소변의 pH가 적어도 7.5이상, 시간당 요량을 600 mL이상으로 유지하여야 한다[16]. 그러나 소변의 pH를 7.5이상으로 유지하면서 요량을 증가시키기 위해서는 대량의 수액 투여가 필수적이므로 폐뇨가 동반되어 있는 급성 신부전 환자에서는 폐부종을 야기할 위험이 있다. 따라서 이들 환자의 치료로는 혈액투석치료가 보다 효과적인 방법으로 보고되고 있다[3,15]. Durakovic 등[15]은 chlorophenoxy계 제초제 중독의 치료로 혈액투석을 시행한 4명의 환자들에 대해 보고하였는데 혈액투석이 단순한 알칼리화 이뇨법 보다 약물제거 효과가 월등하다고 하였으며 특히 chlorophenoxy계 제초제가 약 221 D의 저분자량 물질이므로 중증의 중

독환자는 초기 치료로 혈액투석이 매우 유용하다고 하였다.

저자들의 경우 내원 당시부터 의식상태가 혼수였고 횡문근융해증뿐 아니라 수분과다로 인한 저혈압과 폐부종이 동반된 매우 중독한 상태였으며 입원시 폐뇨가 동반된 급성신부전이 합병되어 있어 알칼리화 이뇨법을 실시할 수 없었다. 축적된 수분의 제거 및 대사성 불균형을 해결하기 위해 혈액투석을 시행하였으며, 총 6회의 혈액투석 치료로 의식상태를 포함한 임상증상의 호전과 검사실 소견이 호전되었으며 요량의 증가와 함께 급성신부전도 회복되었다.

이상으로 chlorophenoxy계 제초제인 dicamba를 치사량 이상으로 다량 음독한 경우는 혼수 및 저혈압, 횡문근융해증, 급성 신부전 등의 매우 중독한 증상을 초래할 수 있다. 중증의 약물 중독의 경우 초기에 혈액투석을 포함한 적극적인 치료가 약물의 제거 및 환자의 상태를 호전시키는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

chlorophenoxy계 제초제의 일종인 dicamba를 치사량 이상을 음독하고 혼수 및 횡문근융해증, 급성 신부전 등이 동반된 환자에서 혈액투석치료로 의식 및 신기능이 완전 회복된 예를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Bradberry SM, Water BE, Proudfoot AT, Vale JA. Mechanism of toxicity, clinical features and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *Clin toxicol* 2000;**38**:111-22.
2. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, Onyou LJ, Liddle A. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 1990;**335**:454-8.
3. Brahmi N, Monkhtar HB, Thabet H, Bouselmi K,

- Amamou M. 2,4-D (Chlorophenoxy) herbicide poisoning. *Vet Human Toxicol* 2003;**45**:321-2.
4. Schmoldt A, Iwersen S, Schluter W. Massive ingestion of the herbicide 2-Methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA). *Clin Toxicol* 1997;**35**:405-8.
 5. Jorens PG, Heytens L, De Paep RJ, Bossaert L, Selala MI, Schepens PJC. A 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induced fatality. *Eur J Emerg Med* 1995;**2**:52-5.
 6. 조수형, 조남수, 김성국. 혈액투석에 의해 치유된 중증의 Chlorophenoxy계 제초제 중독 환자 1례. *대한응급의학회지* 2002;**13**:578-81.
 7. 이지은, 이진규, 김바울, 이재규, 김정화, 이광영. 혈액투석으로 치유된 횡문근 융해 및 급성 신부전을 동반한 Dicamba 중독 1예. *대한신장학회지* 2004;**23**:1040-6.
 8. Casey P, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales: 1945-1989. *Hum Exp Toxicol* 1996;**33**:161-5.
 9. Meulenblet J, Zwaveling JH, van Zoonen P, Notermans NC. Acute MCPA intoxication: report of two cases. *Hum Toxicol* 1988;**7**:289-92.
 10. O'Reilly JF. Prolonged coma and delayed peripheral neuropathy after ingestion of phenoxyacetic acid weedkillers. *Postgrad Med J* 1984;**60**:76-7.
 11. Suwalsky M, Benites M, Villena F, Aguiar F, Sotomayer CP. Interaction of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) with cell and model membranes. *Biochim Biophys Acta* 1996;**1285**:267-76.
 12. Elo HA, Ylitalo P. Substantial increase in the levels of chlorophenoxyacetic acids in the CNS of rats as a result of severe intoxication. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977;**41**:280-4.
 13. Sastry BVR, Janson VE, Clark CP, Owens LK. Cellular toxicity of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid: formation of 2,4,5-trichlorophenoxyacetyl choline. *Cell Mol Biol* 1997;**43**:549-57.
 14. Palmeire CM, Moreno AJ, Madeira VMC. Interactions of herbicides 2,4-D and dinoseb with liver mitochondrial bioenergetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;**127**:50-7.
 15. Durkovic Z, Durakovic A, Durakovic S, Ivanovic D. Poisoning with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated by hemodialysis. *Arch Toxicol* 1992;**66**:518-21.
 16. Prescott LF, Park J, Darrien I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Br J Clin Pharmacol* 1979;**7**:111-6.