

그라목손(Paraquat) 중독환자에서 혈액여과투석 (Hemodiafiltration) 방법을 중심으로 한 체외배설치료의 효율성에 관한 연구

단국대학교 의과대학 내과학교실

윤성철 · 탁우택 · 박영아

배 경 : 파라콰트($C_{12}H_{14}N_2$)는 분자량 186.3, 그라목손($C_{12}H_{14}C_2N_2$)은 분자량 257.16으로써 매우 극성인 화합물로서 위장관 흡수율은 저조하다. 1979년 Haley 등이 시행한 rat 실험연구에 의하면 경구로 투여한 44%가 48시간 이내에 요와 분변으로 배설되었음에도 불구하고 52%가 32시간 후에 장관내 존재하였고, 일부 rats에서 투여 후 최대 21일까지 요로 검출되었다. 일반적으로 파라콰트 원액으로는 3-6 g, 시중에 판매되는 24.5% 용액으로는 12-24 mL 한모금만 복용하여도 사망하는 것으로 알려져 있다. 그러나 위장관 흡수율을 감안하건데 실제로는 훨씬 더 적은 양이 체내 흡수되어도 사망하는 맹독성의 농약임을 의미한다. 파라콰트는 분자량이 비교적 적은 편이고 혈중 단백질과의 결합은 정확한 자료는 보고된 바 없으나 알부민과 결합이 잘 되는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 혈액관류(hemoperfusion)나 혈액투석이 이 파라콰트 제거에 효과적일 것이다. 그러나 혈액관류나 혈액투석을 할 수 없는 1차, 2차 의료기관에서는 시설이 있는 의료기관으로 이송하기 보다 신속히 파라콰트를 제거하기 위한 효과적인 다른 모델을 개발할 수 없을까 모색하게 되었고 이러한 모델로써 최근 hemofiltration이 소개되어 왔다. 본 연구에서는 체외 배설 효율성이 인정되고 있는 hemoperfusion을 기준으로 삼고 hemofiltration 보다 한단계 더 나아간 hemodiafiltration을 중심으로 파라콰트의 체외 배설의 효율성을 검증하고자 하였다.

방 법 : 본 연구는 크게 2가지로 구분되는데 기초실험에서는 신선혈장에 파라콰트를 일정농도(약 30 mg/L)로 혼합하여 이를 각종 modality(Hemoperfusion(이후 HP), Hemodiafiltration(이후 HDF), Hemodialysis(이후 HD), Hemofiltration(이후 HF), Hemodiafiltration-Hemoperfusion(이후 HDFP))를 이용하여 제거하면서 시간경과에 따라 파라콰트의 농도를 측정하여 그 제거 효율성을 평가하였고, 동물실험에서는 기초실험에서 얻은 결과를 기초하여 약 50 kg의 요오크셔(Yorkshire)돼지를 대상으로 파라콰트를 40 mg/kg 근육 주사하여 중증의 중독을 초래시킨 후 2시간 경과한 후, 비교하고자 하는 modality 방법을 이용하여 파라콰트를 제거하면서 시간별 혈중, 요중 파라콰트 농도를 측정하여 그 제거에 관한 효율성을 비교하였다. 5시간 동안 제거 시술을 한 후 동물은 희생하여 간, 심장, 신장, 폐장, 근육 및 위장의 조직을 획득하여 각 조직내에 남아있는 파라콰트 농도도 측정하였다.

결 과 :

1) 기초실험 : Univariate ANOVA test 상

① 5가지 modality간에 paraquat의 extraction ratio(이후 ER) 차이가 있었다($p=0.002$).

② HP는 HF와 HDF에 비해 통계학적으로 유의하게 ER($ER=C_{in}-C_{out}/C_{in}$, C_{in} =inlet의 paraquat 농도, C_{out} =outlet의 paraquat 농도)이 높으며($p=0.0005$, 0.003), HD는 HF 및 HDF에 비해 유의하게 ER이 높으며($p=0.015$, 0.048), HDFP도 HF에 비해 유의하게 ER이 높았으며($p=0.033$), HD와 HP간에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p=0.798$). HDFP와 HD 및 HP간에도 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p=0.625$, $p=0.362$).

③ HDF를 2가지 modality로 진행하였는데 첫째 방식은 투석으로 hemosol을 800 mL/hr, hemofiltration은 여과액량을 500 mL/hr 시행하였고 다른 modality는 hemosol 1,600 mL/hr, 여과액량을 500

mL/hr로 시행하였는데 두 modality의 ER 값은 유의한 차이가 관찰되지 않았다(p=0.24).

따라서 ER값이 가장 높았던 modality는 HD와 HP이었으며 HDF는 dialysance을 높였으나 유의한 ER의 증가가 관찰되지 않았다.

2) 동물실험: 동물실험은 HP와 HDF의 효율성을 비교하고자 하였으며 HDF는 기초실험을 참고하여 dialysance을 극대화시켜(Hemosol 2,000 cc/hr, Hemofiltration 500 cc/hr) 실험에 적용하였다.

① HP의 시간별 ER값은 HP시작이후 1, 2, 3, 4, 5시간에서 0.78, 0.75, 0.51, 0.65, 0.38이었고 평균 ER값은 0.61이었다. HDF의 시간별 ER값은 HDF시작이후 1, 2, 3, 4, 5시간에서 0.27, 0.68, 0.16, 0.35, 0.35이었고 평균 ER값은 0.36이었다.

② HP, HDF 그리고 대조군의 시간당 paraquat renal clearance(mL/min)는 다음과 같다.

방식	시간				
	1	2	3	4	5
HP	92.6	77.5	14.9	0	0
HDF	15.1	25.4	9.0	93.6	43.0
대조 동물	19.4	68.5		36.2	38.9

③ 5시간 체외배설요법 이후 각 기관의 조직에 남아있는 paraquat양($\mu\text{g/g}$)은 다음과 같다.

방식	장기					
	신장	폐장	간장	심장	위장	골격근육
HP	24.5	3.7	3.1	23.6	6.1	3.4
HDF	27.4	6.6	4.5	29.8	6.2	8.3
대조동물	96.0	8.9	4.2	29.1	6.5	12.4

3) 요약

① 파라콰트 중독에서 ER이 가장 높은 modality는 HP 및 HD이었다.

② HDF는 HP 및 HD와 비교하였을 때 체외배설 효율성이 낮은 것으로 평가한다.

결론: 파라콰트 중독에서 HP, HD 및 HDF는 효과적인 제거방법이 되겠으나 HP와 HD가 가장 체외배설 효율성이 우수하다. 그러나 HP는 시간 경과에 따라 효율성이 떨어지는 문제 및 혈소판수의 감소 등이 있어 자주 교체해야 하는 시행상의 제한점이 있는 반면, HD는 혈액투석실이 있는 의료기관이라면 지속적으로 할 수 있고 또 지속적인 효과가 있음이 관찰되었다. 혈액투석실이 없는 병원에서는 응급실 등에서 Hemofiltration machine만 갖추면 HDF를 시행하여 지속적인 체외배설치료를 기대할 수 있다고 생각한다. 따라서 혈액투석실이 있는 의료기관에서는 2-3일간 지속적으로 하는 HD를 시행하면서 HP를 병용하는 방식을 추천하고 혈액투석실이 없는 1, 2차 의료기관에서는 지속적인 HDF에 HP를 병용하는 방식을 추천한다.

G5 연구비 결과보고서