대한신장학회지 : 제 19 권 제 6 호 2000년

Hemoperfusion과 Methylene Blue로 치료한 Pendipronil® 중독 1예

광명성애병원 내과

정병곤 · 김지겸 · 백영권 · 박성호 · 김경욱

서 론

Pendipronil®은 제초제로 사용되는 dinitroanilines 계열의 pendimethalin과 Anilide 계열의 propanil의 복합체로서 성분은 N-(1-Ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzena-mine과 3,4-dichloro propion anilide)이다. 이들은 인체에 methemoglobin 혈증을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다[1].

Methemoglobin 혈증을 유발하는 원인으로는 여러 가지가 알려져 있으며 약물 만도 80여종에 이른다. 우리 나라에서는 dapson에 의한 것이 가장 많으며 임상적으로 문제가 되어왔다. Pendipronil®에 의한 보고는 매우 드물며 이에 저자들은 자살 목적으로 이를 음독 후 발생한 신경학적 증상과 methemoglobin 혈증을 hemoperfusion과 methylene blue로 치료하여 회복된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 나○○, 31세, 여자

주 소 : 오심, 구토 및 손과 발, 입술 등의 청색증

현병력 : 환자는 내원 약 1시간 30분 전에 Pendipronil®을 100-150mL 음독 후 오심, 구토 증상 및 손과 발, 입술 등의 청색증, 의식의 저하를 주소로 응급실을 통해 입원하였다.

과거력 : 특이 소견 없이 평소 건강하던 환자로서 기타 약물 복용의 병력은 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 98회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.0℃로 의식은 가면상태였으며 말초의 청색증을 보였으나 흉부청진상 이상 소견은 없었으나 약하며 얕은 호흡을 하였으며, 복부 진찰상에는 특이 소견은 없었다. 기타 신경학적 소견은 없었다.

검사 소견 : 내원 당시의 혈액검사상 백혈구 15,000/mm^3(다핵구 89%, 임파구 8.3%, 단핵구 1.8%)였고, 혈색소 13.5g/dL, Hematocrit 40.5%, 혈소판 298,000/mm^3, 망상구 1.0%였다. 전해질은 Na^+ 147, K^+ 3.5, Cl^- 107mEq/L였다. 소변검사상 pH 5.5, 케톤뇨 +++, 빌리루빈뇨 +였다. 흉부 X선은 정상이었고 심전도 검사도 정상이었다. 동맥혈 가스검사상 chocolate색을 띄었으며, pH 7.429, pCO_2 30.5mmHg, pO_2 90.7 mmHg, $HCO3^-$ 19.7, oxygen saturation 97.2%였고, 혈중 methemoglobin이 21.90%로 증가되어 있었다. 생화학검사상 GOT 37, GPT 41, ALP 153, LDH 480, total bilirubin 1.1mg/dL, indirect bilirubin 0.5 mg/dL, direct bilirubin 0.6mg/dL, 혈청 총단백 6.8 g/dL, 알부민 2.6g/dL, BUN 7.6mg/dL, creatinine 1.0mg/dL, HBsAg/Ab(−/+)이었다.

치료 및 경과 : 위세척을 실시한 후 methylene blue 50mg을 5분 이상에 걸쳐 서서히 정맥주사하였다. 약 1시간 이상이 경과한 후에도 의식은 명료해지지 않고 동맥혈의 색깔은 계속 chocolate색을 띄고 말초의 청색증이 호전되지 않아 동량의 methylene blue를 1회 더 정맥주사하고 우측 대퇴정맥에 double-lumen catheter를 삽입하고 300gm의 cellulose coated hemoperfusion charcoal인 Adsorba 300C®(Gambro, USA)를 사용하여 3시간 동안 hemoperfusion을 시행하였다. 시행 직후 검사한 혈액에서 methemoglobin은 1.80%로 감소되었고 동맥혈의 색깔과 환자의 청색증은 호전되었으며 의식도 명료해져 경과 관찰 후 퇴원하였고 외래에서 추적 관찰 중이다.

책임저자 : 김경욱 경기도 광명시 철산3동 389
광명성애병원 신장내과
Tel : 02)680-7219, Fax : 02)3666-7861

고 찰

Pendimethalin은 섭취한 경우 실제로 큰 독성은 없는 것으로 알려져 있고, LD50은 1,050mg/kg 부터 5,000mg/kg 이상이다[2]. 피부를 통하여 흡수되는 경우에는 거의 독성이 없으나 LD50은 2,000mg/kg 이상이며, 흡입하였을 경우에는 구강, 코, 인후두, 폐에 자극을 줄 수 있다고 한다[3].

Propanil의 LD50은 rat에서 2,500mg/kg 이상, mice에서 1,800mg/lkg 이상이고, 제품으로서의 독성은 mice에서 1,785mg/kg로 보고되어 있고[2], 인체에서 methemoglobinemia를 일으키는 것으로 알려져 있다. 경한 중독일 때는 보존적 치료, 위세척, 활성탄 투여, methylene blue 투여에 반응하고 중증의 중독일 때는 교환 수혈을 시행하여 methemoglobin을 감소시키는 것이 추천되고 있다.

McMillan 등에 의한 "Propanil induced methemoglobinemia & hemoglobin binding in the rat" 실험에서 propanil 용량을 100mg/kg을 투여했을 때 5% 최대 용량의 methemoglobin 형성은 1.5시간에 이루어졌고 12시간에 2.5%의 정상용량에 도달되었다. Hemoglobin binding은 12시간에 50pmoL/mg protein의 maximal 용량에 도달되었고, 24시간 동안 지속적으로 남아있었다. propanil 용량을 300ng/kg 투여했을 때 24%의 최대용량의 methemoglobin 형성은 4.5시간에 이루어졌고 24시간 후에 5%의 용량에 도달되었고, hemoglobin binding은 12시간에 425pmoL/mg protein의 maximal 용량에 도달되었고 24시간 동안 지속적으로 남아있었다. Propanil은 liver에서 N-hydroxy-3,4-dichloroaniline으로 변환되고 적혈구에 흡수되어 혈색소에 의해 3,4-dichlorosobenzene으로 산화되면서 oxyhemoglobin을 methemoglobin으로 전환시킨다[4, 5].

Methemoglobin의 혈중 농도가 높을수록 조직의 산소공급이 원활하지 못하며 산혈증을 유발하고 심한 경우 사망할 수 있다. 혈중의 농도가 15%이면 청색증이 발생하고 30% 이상이면 피로, 두통, 빈맥, 현기증이 발생하고 45% 이상이면 호흡곤란, 서맥, 저산소증, 산증, 경련, 혼수, 심부정맥이 70% 이상이면 의식변화와 함께 사망에 이르게 된다[6].

Methemoglobinemia의 원인은 다양하지만 다음과 같이 요약할 수 있다. 유전적으로 비정상적인 혈색소를 갖거나(예 : Hemoglobin M), 유전적으로 환원 효소가 결핍되었을 때(예 : Nicotinamide adenine dinucleotide(NADH) reductase deficiency), 여러 가지 산화작용을 하는 약물이나 화학물질에 노출된 경우(dapson, aniline and its derivatives, nitrite, nitrate, nitrobenzene & related chemicals, primaquine and anti-malarials, sulfonamides, nitroprusside 등) 국내에서 methemoglobinemia는 주로 나병치료제로 사용하고 있는 dapson 중독에 의한 경우가 많이 보고되었다.

진단은 특징적인 청색증과 동맥혈 가스검사를 하면 암갈색의 동맥혈을 확인할 수 있다. 이 경우 혈중 methemoglobin의 농도를 측정해 보면 정상의 1-2%보다 훨씬 높은 수치를 보인다. 응급실에서 자주 사용되는 맥박 산소 측정기는 methemoglobinemia로 인한 청색증에는 사용하지 않는 것이 좋은데 혈중 methemoglobin이 증가하더라도 맥박 산소 측정기로는 산소포화도가 80% 이하로 감소되지 않는 상태로 측정될 수 있기 때문이다[8]. 동맥혈에 의한 혈중 methemoglobin을 측정하면 확진할 수 있고 혈중이나 요에서 약물이나 화학물을 확인할 수 있다.

Methemoglobinemia의 치료는 위세척을 실시하고 활성탄을 반복적으로 투여하며 methylene blue를 정맥주사한다. 이밖에도 ascorbic acid, N-acetylcystein, 고압 산소요법, 강제이뇨요법, 교환수혈, 혈액투석 등이 치료에 이용된다[10-12]. 활성탄은 체중 kg당 1g을 투여하고 6시간 마다 체중 kg당 0.5g를 투여한다[13]. Methylene blue는 경구투여로는 거의 흡수되지 않으며 체중 kg당 1-2mg을 정맥내 투여하는데 빠른 혈중 methemoglobin 농도의 감소와 청색증의 소실을 가져오지만 시간이 지나면서 다시 농도가 상승하는 반동현상을 보인다. 이 경우 반복적으로 methylene blue를 투여하는데 체중 kg당 7mg 이상의 용량에서는 methylene blue 자체가 산화제의 성질을 가지고 있어서 methemoglobinemia를 유발할 수 있다고 한다[14, 15]. 동물 실험에서는 체중 kg당 5mg의 용량에서도 methemoglobinemia를 유발하였다고 한다[9]. 따라서 methylene blue를 사용한 후에 나타나는 methemoglobin 농도의 상승이 일시적인 반동 현상인지 methemoglobin 자체의 산화작용에 의한 것인지를 감별하기 힘든 경우가 많다. 반동현상을 줄이고 meth-

ylene blue의 용량을 줄이기 위해서 증상이 심하지 않으면 활성탄을 투여하면서 관찰하거나 methylene blue의 지속성 정맥주사방법(0.1mg/kg/시간)이 사용된다[10, 11]. Methylene blue는 G6PD(Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency) 결핍된 환자에서는 그 작용을 나타내지 않으며 이 경우에는 교환수혈이 치료 방법이다[18-20].

본 환자의 경우에는 못자리 제초제로 사용되는 Pendipronil®이라는 복합제를 음독하였으며, pendimethalin은 소화기를 통해 잘 흡수되지 않고 feces에 그대로 남아있는 경우가 많다고 하며, propanil의 경우에는 methemoglobinemia를 일으키는데 methylene blue의 투여 등으로 회복될 수 있는 것으로 알려져 있다. 또한 pendimethalin과 propanil 모두 분자량이 크지 않고 수용성이므로 각각을 따져 본다면 hemodialysis로 충분히 제거될 수 있을 것으로 사료된다. 그러므로 본 환자에서 hemoperfusion은 큰 도움이 안 되었을 것으로 생각될 수 있었으나, 위세척과 methylene blue의 투여, 기타 보존적인 치료로서 호전을 기대하였으나 회복이 빨리 이루어지지 않았으며, drowsy mentality가 mood depression 등의 정신적 문제인지 구별하기 힘든 상황이었고, G6PD deficiency를 확인할 만한 시간적인 여유가 없었던 점, 두 가지 물질이 복합되었을 경우 상승작용 등의 어떠한 상황을 일으킬 수 있는지 문헌적인 내용을 확인할 수 없었던 바, hemoperfusion을 시도하기로 결정하였다.

환자는 호전된 후 수일간 경과관찰 과정에서 특이한 변화를 보이지 않아 methemoglobin level을 추적검사하지 않았으며, 퇴원 후에도 특별한 소견을 보이지는 않았다.

환자가 회복된 것이 독성이 약한 pendimethalin에 의한 영향은 거의 없는 상태이고 propanil에 의한 methemoglobinemia가 methylene blue의 반복 투여에 의해 호전된 것으로 보아야 할지, 아니면 가능성이 떨어지지만 hemoperfusion이 체내에 축적된 두 약물을 감소시키는 역할을 하였는지는 확실치 않다. 약물을 음독한 경우의 일반적인 처치와 antidote가 확실치 않은, 즉 본 환자와 같이 드물게 사용하는 약물이며, 문헌적인 내용을 단시간내에 찾아보기 힘든 경우에는 치료방법을 설정하는 데에 어려움이 있었다.

그러나 향후 Pendipronil®의 음독으로 인한 methemoglobinemia 및 기타 소견을 보이는 경우에는 methylene blue의 투여와 hemodialysis가 적당한 치료법으로 사료되며 이에 대한 좀 더 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

= ***Abstract*** =

A Case of Pendipronil® Poisoning Treated by Hemoperfusion and Methylene Blue

**Byung Kon Jung, M.D., Ji Kyum Kim, M.D.
Young Kwon Pak, M.D., Sung Ho Park, M.D.
and Kyung Wook Kim, M.D.**

*Department of Internal Medicine,
Kwangmyung Sung-Ae General Hospital,
Kwangmyung, Korea*

Pendipronil® overdose is uncommon in Korea. Pendipronil® is a selective herbicide used to control most annual grasses and certain broadleaf weeds in field corn, potatoes, rice, etc. and is the substance including pendimethalin and propanil. Pendimethalin is slightly to practically nontoxic by ingestion but may be mildly to moderately irritating to the linings of the mouth, nose, throat, and lungs. Propanil toxicity is evidenced by varying clinical pictures ranging from deep cyanosis in an otherwise alert normal appearing individual to restlessness, dyspnea, extensive hemolytic anemia, methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia and serious central nervous system dysfunction.

For the treatment of methemoglobinemia, gastric lavage, activated charcoal, methylene blue and exchange transfusion should be used.

We experienced a case of acute massive Pendipronil® intoxication in 31 years old woman due to voluntary ingestion of 48g of this drug as a suicide attempt. A moderate methemoglobinemia developed, accompanied by drowsy mental status, nausea, vomiting, headache, intensive cyanosis. The patient recovered completely after intravenous methylene blue injection and cellulose coated hemoperfusion charcoal (Adsorba 300C®) and conservative treatment.

Key Words : Pendipronil, Methylene blue, Methemoglobinemia, Hemoperfusion

참 고 문 헌

1) http://ace.orst.edu/info/extoxnet
2) Weed Science Society of America. Herbicide Handbook, 7th Ed. Champaign, IL, 10-59, 1994
3) US Environmental Protection Agency. Pesticide

Fact Sheet N0. 50 : Pendimethalin. Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington DC, 10-116, 1985

4) McMillan DC, McRae TA, Hinson JA : Propanil-induced Methemoglobinemia and hemoglobin binding in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 105:503-507,1990
5) McMillan DC, Bradshaw TP, Hinson JA, Jollow DJ : Role of metabolites in propanil-induced hemolytic anemia. *Toxicol Appl Pharmacol* 110:70-78, 1991
6) Ellenhorn MJ, Barceloux DG : Diagnosis and treatment of human poisoning. *Medical Toxicology* 353-358, 1988
7) Curry S : Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 11:214-221, 1982
8) Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J : Effective of methemoglobinemia on plus oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 70:112-117, 1989
9) Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J : Diagnosis and treatment of human poisoning. *Ellenhorns Medical Toxicology* 1496-1499, 1997
10) Berlin G, Brodin B, Hilden JO, Martensson J : Acute dapson intoxication : A case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis and plasma exchange. *Clinical Toxicology* 22:537-548, 1985
11) Bolyai JZ, Smith RP, Gray CT : Ascorbic acid and chemically induced methemo-globinemia. *Toxicol Appl Phamacol* 21:176-185, 1972
12) De Silva WA, Bodinayake CK : Propanil poisoning. *Ceylon Med J* 42:81-84, 1997
13) 정성필, 황태식, 최성욱, 김승호, 이한식 : 급성 답손 중독. *대한응급학회지* 8:277-282, 1997
14) Goldstein BD : Exacerbation of dapson induced Heinz body hemolytic anemia foll-owing treatment with methylene blue. *Am J Med Sci* 267: 291-297, 1974
15) Goluboff N, Wheaton R : Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. *J Pediatr* 58:86-89, 1961
16) Mier RJ : Treatment of aniline poisoning with exchange transfusion. *J Toxicol Clin Toxicology* 26:357-364, 1988
17) 성낙현, 김영환, 허완재, 임채호, 김재삼, 백석기, 박경식, 이춘일 : Dapson 다량 중독에 의한 급성 용혈성 빈혈 및 Methemoglobinemia 치료 1예. *대한혈액학회지* 32:106-111, 1997
18) Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoftman RS : Toxicologic emergencies, fifth edition. *Appleton & Lange* p1169-1178, 1994
19) Rosen PJ, Johnson C, Mcgegee WG : Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. *Annals of Internal Medicine* 75:83-86, 1971
20) Ernest B, Maryellen CB : Methemoglobin reduction : studies of the interaction bet-ween cell populations and of the role of methylene blue. *Blood* 22:323-333, 1963