

Toxicology

급성 에틸렌글리콜 중독 환자의 치료 방법으로서 체외제거법 적용

송재우¹ · 최상천^{1,2*} · Samsun Lampotang² · 민영기¹ · 정윤석¹

아주대학교 의과대학 응급의학교실¹, 플로리다 의과대학 시뮬레이션 센터²

Extracorporeal Therapy as a Treatment Method in Patients with Acute Ethylene Glycol Poisoning

Jae Woo Song, M.D.¹, Sang Chun Choi, M.D.^{1,2*}, Samsun Lampotang, Ph.D.²,
Young Gi Min, M.D.¹, Yoon Seok Joung, M.D.¹

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea¹,
Center for Safety, Simulation and Advanced Learning Technologies, University of Florida, FL, USA²

Purpose: Extracorporeal treatment has been used increasingly to treat patients with acute ethylene glycol poisoning. We analyzed all patients with acute poisoning of ethylene glycol during a recent 10-year period to provide clinical recommendations for adequate application of continuous renal replacement therapy for these patients.

Methods: A retrospective chart review study was conducted for patients whose final diagnosis were “toxic effects of glycols or other alcohols,” between October 2006 and September 2016. The basal characteristics of patients, suspected amount of ingestion, intention of poisoning, concomitant alcohol ingestion, mental state at admission, time from exposure to admission, chief complaint, length of hospital stay, method of treatments, laboratory results including acute kidney injury and urine oxalate crystal, as well as treatment results were examined.

Results: A total number of 14 patients were included in this study. Nine patients (64.3%) underwent continuous renal replacement therapy; 5 patients (35.7%) underwent ethanol mono-therapy. Between the antidote therapy group and the extracorporeal treatment group, there was a significant difference in the levels of plasma bicarbonate, chloride, anion gap, pH, and base excess in arterial blood gas analysis, as well as the calculated osmolar gap. One patient expired due to multi-organ failure, while the others recovered completely.

Conclusion: Continuous renal replacement therapy was most frequently chosen as a treatment method in patients with acute ethylene glycol poisoning. Further research regarding indication of continuous renal replacement therapy and combing therapy with other treatment will be necessary to determine the best treatment method.

Key Words: Ethylene glycol, Poisoning, Renal replacement therapy

서 론

에틸렌글리콜은 무색, 단맛의 합성 액체로 독성 알코올 계열에 포함되며, 흔히 자동차 부동액이나 방동제로 사용

된다¹⁻⁴⁾. 에틸렌글리콜 중독은 전세계적으로도 치명적인 중독들 중의 하나로 의도적 중독이 많이 발생하지만 비의도적 중독도 널리 발생한다^{4,5)}. 국내의 경우 급성 에틸렌글리콜 중독 환자의 발생 빈도를 정확히 확인할 수는 없지만 드물 것으로 판단된다. 메탄올, 아이소프로필 알코올, 디에

책임저자: 최 상 천

경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

아주대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031-219-7750, Fax: 031-219-7760, E-mail: avenue59@ajou.ac.kr

접수일: 2016년 10월 21일, 1차 교정일: 2016년 10월 25일, 게재승인일: 2017년 1월 5일

Article Summary

What is already known in the previous study

Traditional treatment of acute ethylene glycol poisoning includes sodium bicarbonate, ethanol, and hemodialysis. Extracorporeal treatment and fomepizole administration have been used increasingly to treat patients with acute ethylene glycol poisoning these days.

What is new in the current study

Continuous renal replacement therapy was most frequently chosen as a treatment method in patients with acute ethylene glycol poisoning in Korea. Further research regarding indication of continuous renal replacement therapy should be needed.

틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 등의 독성 알코올 계열에서 유사한 중독 증상 및 징후가 발생할 수 있으므로 감별 진단 시 유의해야 한다¹⁻⁶⁾. 실제로 독성 알코올 계열 중독 환자를 분석한 국내의 Rhee 등⁶⁾의 연구에 따르면, 메탄올이 57.1%, 에틸렌 글리콜이 42.9%였다고 하였다.

주된 중독 증상 및 징후로 의식 저하, 신부전, 대사성 산증, 젖산혈증, 증가된 혈청 삼투압 농도 및 삼투압 차이, 경련 등이 있다¹⁻⁶⁾. 중독 증상 및 징후의 발생을 줄이고, 중증도와 사망률 및 합병증 발생을 감소시키기 위해서는 빠른 진단 및 치료가 필요하다⁷⁻⁹⁾. 그러나 중간 대사 물질인 글리콜산(glycolic acid)이 주요한 중독 증상 및 징후의 원인이 되는 점, 함께 복용한 알코올 유무, 노출 시부터 의료기관 방문 시까지의 시간 등이 중증도 판단 및 빠른 치료에 있어 변수로 작용할 수 있다^{7,10)}. 대표적인 치료 방법으로 에탄올, 포메피졸(4-methylpyrazole), 체외제거법이 있다^{2-5,7-13)}.

최근 국외의 경우 급성 에틸렌글리콜 중독에서 체외제거법의 적용이 증가하는 추세이지만 국내의 경우 관련 연구를 확인할 수 없으며, 실제적인 치료와 관련된 연구는 Rhee 등⁶⁾의 연구가 유일한 것으로 생각된다^{8,9)}. 또한 체외제거법 적용을 위한 에틸렌글리콜이나 글리콜산의 혈중 농도 측정이 일반 국내 의료기관에서 현실적으로 어렵기 때문에 체외제거법 적용 적응증으로 혈중 농도를 제외한다면 임상적 근거나 요소들에 대한 분석이 필요하다.

이에 저자들은 최근 10년동안 급성 에틸렌글리콜 중독으로 내원했던 환자들에 대한 치료 방법들을 확인하고, 이중 체외제거법이 적용된 경우를 추가적으로 분석하여 향후 급성 에틸렌글리콜 중독 환자에서 가장 적절한 치료법을 선택하는데 도움이 되기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 의무기록 분석 연구로 아주대학교병원 생명윤리위원회 (institutional review board) 승인 이후 2006년 10월부터 2016년 9월까지 10년 동안 아주대학교병원 응급의료센터를 방문하였던 환자들 중 진단명이 1) toxic effects of other alcohols (T52.8), 2) toxic effects of glycols (T52.3)였던 환자들의 의무 기록을 확인하였다.

대상 환자들에 대해 성별, 나이, 중독 의도성, 에틸렌 글리콜의 추정 복용량, 노출원, 알코올 동시 복용 여부, 주증상, 전원 여부, 전원 사유, 에틸렌글리콜 노출 후부터 의료기관 방문까지의 시간, 전원 환자의 경우 에틸렌글리콜 노출 후부터 본원 방문까지의 시간, 합병증 발생 여부, 치료 방법, 해독제 투여시 종류, 투석 시행 시 및 투석의 종류, 사망 여부, 재원 기간을 확인하였다. 검사실 결과에서 혈중 요소질소/크레아티닌, 나트륨, 칼륨, 염소, 칼슘, 이온화칼슘, 중탄산염, 젖산 농도, 동맥혈 pH, 동맥혈 산소분압(PO₂), 동맥혈 이산화탄소분압(PCO₂), 염기 과잉, 소변 pH, 단백뇨, 글루코스뇨, 소변내 칼슘 수산화 크리스탈 결정체 존재(calcium oxalate crystal) 여부, 음이온차, 혈청삼투압농도 및 혈청삼투압 농도 차이를 확인하였다. 급성 신손상 발생에 대한 판단은 RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) 기준을 준용하였다¹⁴⁾. 복용량 확인에서 복용량을 정확히 말하거나 기억하는 경우 그 양을 복용량으로 하였고, 그렇지 못한 경우 복용량 추정을 위해 한 움큼은 “20정”, 한 모금은 “25.6 mL”로 하였다^{15,16)}.

억제해독제로서 에탄올의 경우 투여 프로토콜은 다음과 같다. 억제해독제로서 에탄올의 치료 농도인 100-150 mg/dL에 도달하기 위해 우선 40% 농도의 주류 1.8 mL/kg을 부하 용량으로 투여한다. 비음주자의 경우 목표 혈중 농도 유지를 위해 0.2 mL/kg/hr의 유지 용량을 pH 7.30 이상이 될 때까지 유지한다. 음주자의 경우 목표 혈중 농도 유지를 위해 0.46 mL/kg/hr의 유지 용량을 pH 7.35 이상이 될 때까지 유지한다. 체외제거법을 시행하는 경우에는 비음주자는 0.5 mL/kg/hr, 음주자는 0.77 mL/kg/hr으로 투여량을 증가시킨다.

지속신대체요법의 운영 프로토콜은 다음과 같다. 대퇴정맥에 11.5 Fr Mahurkar 혈액투석 카테터(Tyco Health Care, MA, USA)를 삽입한 후 지속신대체요법 장비와 연결한다. 지속신대체요법장비는 Multifiltrate (Fresenius Medical Care, Germany)를 사용하며, continuous veno-veno hemodiafiltration (CVVHDF) 방법을 이용하여 체외제거를 시행하고, 필터는 Ultraflux AV600s (Fresenius Medical Care)를 사용한다. 또한 투

석에 사용된 보충액(substitutes) 및 투석액(dialysate)으로 multiBic (Fresenius Medical Care)을 사용한다. 혈류 속도는 환자의 혈역학적 상태에 따라 150–200 mL/min을 유지하며, 보충액 투여는 물질의 청소율(clearance)을 높이기 위해 후희석(post-dilution) 방법을 이용하며, 보충액의 투여 속도가 혈류 속도의 20%를 초과하지 않기 위해 150–200 mL/min의 혈류 속도에 따라 보충액의 투여 속도는 1,500–2,400 mL/hr으로 유지한다. 투석액의 속도는 1,000–1,400 mL/hr를 유지하고, 수분 제거를 위한 초여과는 시행하지 않으며, 지속신대체요법을 통해 수분의 투입 및 배출 균형을 유지한다.

모든 의무기록 확인은 본 연구에 참여한 두 명의 응급의학과 전공의가 시행하였고, 자료 분석을 시행한 응급의학과 전공의 간에 이의가 있는 경우 응급의학과 전문의가 의견을 조절하였다.

의무 기록 분석을 통해 얻은 자료들을 변수화하였고, SPSS Statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)에 입력한 후 변수들에 대한 정규성 검정을 시행하였다. 연속 변수는 평균 사분위수범위(interquartile range)로 표시하였고, 명목 변수는 빈도나 백분율로 표시하였다. 통계 분석을 위해 Mann-Whitney U-test, Fisher exact test를 사용하였고, $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 결과로 간주하였다.

결 과

연구 대상 기간 동안 급성 에틸렌글리콜 중독으로 진단되었던 환자는 총 14명이었으며, 이중 억제 해독제 단독요법이 사용된 경우가 5명, 체외제거법이 시행된 경우가 9명이었으며, 모든 환자들이 연구에 포함되었다.

1. 일반적 특성 및 검사실 결과

대상 환자들의 나이, 성별, 남녀비, 노출원, 의도성 중독, 음독추정량, 알코올 동시 복용 여부, 노출후 응급실 내원 시간, 주증상, 내원시 의식 상태, 재원 기간에 관한 자세한 결과는 Table 1, 2에 상세히 기록하였다. 노출후 응급실 내원 시간은 체외제거법 시행군이 중간값 480분으로 해독제 투여군 중간값 60분에 비해 길었으나 이들의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

체외제거법 시행군과 해독제 투여군의 검사실 결과 비교는 Table 2에 표시하였다. 이들 중 중탄산염 농도, 동맥혈 pH, 염기 과잉은 해독제 투여군에서 높았고, 염소 농도, 음이온차, 계산혈청삼투압 농도는 체외제거법 시행군에서 더 높았으며, 이들의 차이는 통계적으로 유의했다($p < 0.05$). 소변수산화칼슘 결정체는 총 4례(28.6%)에서 확인되었는데, 모두 체외제거법 시행군이었다.

Table 1. Characteristics of all patients with acute ethylene glycol poisoning

| | Total (N=14) | Antidote group (N=5) | CRRT group (N=9) | <i>p</i> -value |
|--|-----------------|-------------------------|---------------------|-----------------|
| Male | 9 (64.3) | 3 (60) | 6 (66.7) | 0.62 |
| Age (yr) | 23 (17.5-35.0) | 23 (20.8-32.8) | 27 (21.2-35.3) | 0.82 |
| Suspected amount of ingestion (mL) | 225 (150-300) | 200 (80-375) | 250 (150-300) | 0.93 |
| Intention | | | | 0.36 |
| Accidental | 1 (7.1) | 1 (20) | 0 | |
| Suicidal | 13 (92.9) | 4 (80) | 9 (100) | |
| Concomitant alcohol ingestion | 8 (57.1) | 3 (60) | 5 (55.6) | 0.66 |
| Time from exposure to ED admission (min) | 87 (41-175) | 60 (45-300) | 480 (350-540) | 0.07 |
| Mental status (at admission) | | | | 0.28 |
| Alert | 4 (28.6) | 2 (40) | 2 (22.2) | |
| Drowsy | 3 (21.4) | 1 (20) | 2 (22.2) | |
| Stupor | 3 (21.4) | 2 (40) | 1 (11.1) | |
| Semi-coma | 4 (28.6) | 0 | 4 (44.5) | |
| Coma | 0 | 0 | 0 | |
| Chief complaint | | | | 0.85 |
| Nausea/vomiting | 8 (57.1) | 4 (80) | 4 (44.4) | |
| Mental change | 5 (37.7) | 1 (20) | 4 (44.4) | |
| Dizziness | 1 (7.2) | 0 | 1 (11.1) | |

Data are expressed as n (%) or median (interquartile range).

CRRT: continuous renal replacement therapy, ED: emergency department

2. 치료 방법

억제 해독제 단독 요법이 사용된 경우는 총 5례(35.7%)였고, 이중 경구 에탄올 투여가 1례, 정주용 에탄올 투여가 4례였으나, 포메피졸이 사용된 경우는 없었다. 체외제거법이 사용된 경우는 총 9례(64.3%)였고, 9례 모두 지속신대체요법이 적용되었으며, 이중 8례에서 억제해독제 투여와 체외제거법 적용이 모두 사용되었다.

3. 주된 중독 증상 및 치료 결과

주증상 중 가장 많은 것은 오심·구토로 총 8례(57.1%)에서 확인되었으며, 의식 변화 5례(35.7%), 어지러움증 1

례(7.2%) 순이었다. 내원 당시 신손상이 확인된 경우는 6례(42.9%)였고, 치료 후 사망은 체외제거법 시행군에서 1례(7.1%)가 있었다(Table 3). 내원 당시 의식 상태는 체외제거법 시행군에서 반혼수가 4례(28.6%) 확인되었으나 해독제 투여군에서는 없었다(Tables 3, 4).

고 찰

저자들은 본 연구를 통해 급성 에틸렌글리콜 중독 환자에서 치료 방법으로 체외제거법으로 치료한 경우가 9례(64.3%), 억제해독제 단독 투여로 치료한 경우가 5례(35.7%)였으며, 이 중 체외제거방법의 경우 지속신대체요

Table 2. Comparison of univariate laboratory variables between antidote treatment group and continuous renal replacement therapy group

| | Total (N=14) | Antidote group (N=5) | CRRT group (N=9) | <i>p</i> -value |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|
| Laboratory results | | | | |
| BUN (mg/dL) | 12.6 (10.8 to 17.1) | 12.6 (10.4 to 21.4) | 12.3 (10.7 to 16.2) | 0.99 |
| Cr (mg/dL) | 0.9 (0.8 to 1.2) | 1.0 (0.7 to 1.2) | 0.9 (0.9 to 1.8) | 0.18 |
| Na ⁺ (mmol/L) | 145 (141 to 146) | 141 (140 to 145) | 145 (143.5 to 148) | 0.07 |
| K ⁺ (mmol/L) | 4.5 (3.7 to 4.9) | 4.1 (3.6 to 4.5) | 4.8 (3.8 to 5.3) | 0.2 |
| Cl ⁻ (mmol/L) | 107 (104.5 to 110) | 105.5 (101.8 to 107.8) | 107 (105.5 to 114) | 0.02 |
| HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | 20.1 (7.5 to 24.9) | 24.7 (18.6 to 26) | 11.4 (6.6 to 15.7) | 0.01 |
| Ca ²⁺ (mg/dL) | 9.3 (8.6 to 10) | 9.1 (8.7 to 9.6) | 9.3 (8.1 to 10.7) | 0.69 |
| Lactic acid (mmol/L) | 2.9 (2.10 to 5.44) | 2.6 (2.1 to 4.5) | 5.4 (1.9 to 6.3) | 0.34 |
| pH | 7.4 (7.2 to 7.4) | 7.4 (7.4 to 7.4) | 7.2 (7.1 to 7.3) | 0.01 |
| PCO ₂ (mmHg) | 33.9 (22.4 to 42) | 42 (35.9 to 42.1) | 24.7 (17.7 to 31.6) | 0.13 |
| BE (mmol/L) | -3.9 (-19 to -0.3) | -0.3 (-3.0 to 1.6) | -18.5 (-20.8 to -7.4) | <0.00 |
| Anion gap (mmol/L) | 14.3 (12.7 to 28.9) | 13.0 (11.3 to 14.2) | 27.7 (19.7 to 31.1) | 0.02 |
| Cal. osmol (mOsm/kg) | 300.3 (294.6 to 305.6) | 294.7 (29.0.7 to 301.1) | 301.5 (297.4 to 308.9) | 0.04 |
| Osmolar gap (mOsm/kg) | 75.7 (33.6 to 123.7) | 84.8 (42.8 to 123.7) | 75.7 (32.8 to 131.3) | 0.99 |
| Urine oxalate crystal | | | | |
| Presence | 4 (28.6) | 0 | 4 (44.4) | |
| Proteinuria | | | | |
| Presence | 4 (28.6) | 0 | 4 (44.4) | 0.13 |

CRRT: continuous renal replacement therapy, BE: base excess, Cal. osmol: calculated osmolarity

Data are expressed as median (interquartile range) or n (%).

Table 3. Comparison of univariate clinical variables between antidote treatment group and continuous renal replacement therapy group

| | Total (N=14) | Antidote group (N=5) | CRRT group (N=9) | <i>p</i> -value |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|-----------------|
| Acute kidney injury | 6 (42.9) | 2 (40) | 4 (60) | |
| Days of hospital stay | 4.1 (2.3-9.6) | 5 (4.5-6.0) | 17 (7.5-34.0) | 0.17 |
| Treatment result | | | | |
| Alive discharge | 13 (92.9) | 5 (100) | 8 (88.9) | 0.64 |
| Death | 1 (7.1) | 0 | 1 (11.1) | |

CRRT: continuous renal replacement therapy

Data are expressed as n (%) or median (interquartile range).

법이 모든 경우에 사용되었고, 억제해독제로는 에탄올이 모든 경우에 사용되었음을 확인하였다. 또한 대사성 산증 및 젖산 혈증의 정도, 내원 당시 의식 상태, 소변수산화칼슘 결정체 여부가 치료 방법의 선택에 영향을 미치는 것으로 확인되었지만 본 연구를 통해 명확한 기준을 추가로 확인할 수는 없었다. 체외제거방법에서 간헐적혈액투석 (intermittent hemodialysis)과 억제해독제에서 포메피졸이 사용되지 못한 점은 환자들에 대한 음독량 추정치의 부정확성, 국내 의료기관에서 에틸렌글리콜 농도 측정의 불가에 의한 정확한 중증도 판정의 어려움, 포메피졸에 대한 즉시 사용 불가 환경, 에틸렌글리콜의 투석 후 반동성 증가가 원인일 것으로 추정한다. 국외에서 급성 에틸렌글리콜 중독 치료와 관련하여 갖은 빈도로 지속신대체요법과 포메피졸이 사용되고 있음을 참고할 때 향후 혈중 농도 이외의 지속신대체요법의 국내 적응증과 초기 치료로 포메피졸 투여에 대한 적극적인 고려에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각한다.

중독 증상과 관련하여 일반적으로 에틸렌 글리콜에 노출된 후 30-60분 사이에 초기 중독 증상 및 징후가 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁹. 전통적으로 임상적인 중독을 위장관 중추신경계억제기, 심폐혈관계독성기, 신장독성기 3단계로 구분한다^{7,20,21}. 중추신경계억제기는 에틸렌글리콜 노출 후 30분에서 12시간 사이에 발생하며 중추신경계 억제 증상과 위장관계 독성 증상이 주가 되며, 심폐혈관계독성기는 에틸렌글리콜 노출 후 12시간에서 24시간 사이에 발생하며 순환기 및 호흡기 독성 증상과 대사 장애가 발생한다^{20,21}. 마지막으로 신장독성기는 에틸렌글리콜 노출 후 24시간에서 72시간 사이에 발생하며 대사 장애와 신장 독성 증상 및 징후가 발생한다^{20,21}. 본 연구에서도 노출 후 의료기관 방문 시간이 상대적으로 짧았던 환자들의 경우 위장관 증상 및 의식 억제가 주증상인 환자들이 많았고, 노출

후 의료기관 방문이 상대적으로 길었던 환자들의 경우 급성신손상을 보이는 경우가 많았다. 또한 소변에서 칼슘 수산화 크리스탈 결정체는 4례(28.6%)에서만 확인되어 빈도는 높지 않았는데, 다른 연구 결과들과 유사한 정도이며²², 이는 음독 후 의료기관 내원 시간의 차이에서 기인할 것으로 생각된다. 본 연구에서 사망례는 1례(Table 4의 증례 번호 9번)였는데, 72세의 고령과 내원시부터 이미 발생했던 다장기 부전으로 인해 지속적신대체 요법을 포함한 적극적인 치료에도 불구하고 16병일에 사망하였다. 정확한 노출 시간을 확인할 수는 없었으나, 반혼수의 의식 상태, 급성 신손상, 산증 등을 고려할 때 노출 후 72시간 이상 경과 후 내원한 환자로 생각할 수 있겠다.

그러나 음독 후 짧은 시간에 중독 증상 및 징후가 발생하지 않았다고 해서 이를 근거로 환자를 분류할 수 없으며, 동시 알코올 복용 유무 및 24시간 추가 경과 관찰이 필요하다^{4,7,20}. 비슷한 맥락으로 중증도와 관련해서 혈중 농도가 20-30 mg/dL인 치명적일 수 있는 중독의 경우에도 초기 중독 증상 및 징후가 발생하지 않을 수 있으므로 24시간 이후가 지나지 않은 경우 중증도를 판단하면 안된다^{4,7,20}. 그러나 아이들에서 약물을 핥는 정도의 노출과 성인에서 비의도적 음독 후 다수를 뱉어낸 경우 24시간 중독 증상이 발생하지 않았다면 향후 중증 중독이 발생하지 않을 것으로 간주할 수 있다²⁰.

본 연구에서 음독추정량과 관련하여 중간값이 225 mL였고, 4분위 구간이 150-300 mL이었는데, 체외제거법군과 억제해독제군 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다[200 (80-375) mL vs. 250 (150-300) mL]. 이러한 결과는 음독추정량이 중증도 판정이나 치료법 선택 시 주요한 요소로 작용하기 어려운 근거로 판단되며, 향후 음독량과 혈중 농도와의 상관성을 확인할 수 있는 추가 연구가 필요하리라 생각한다.

Table 4. The patients who underwent continuous renal replacement therapy

| No. | Age (yr) | M/S (at adx) | BP (mmHg) | CC | Amount of ingestion (mL) | Time from exp. to ED (min) | pH | AKI (at adx.) | Urine OC (at adx.) |
|-----|----------|--------------|-----------|---------------|--------------------------|----------------------------|------|---------------|--------------------|
| 1 | 16 | Alert | 146/80 | Gastric pain | 300 | 10 | 7.36 | None | None |
| 2 | 16 | Drowsy | 150/90 | Dizziness | 150 | 1,200 | 7.05 | Present | Present |
| 3 | 18 | Alert | 124/66 | Mental change | 250 | 540 | 7.24 | None | None |
| 4 | 19 | Drowsy | 120/70 | Nausea | 300 | 390 | 7.23 | None | None |
| 5 | 27 | Stupor | 95/57 | Nausea | 250 | 510 | 7.2 | None | None |
| 6 | 37 | Semi-coma | 125/70 | Mental change | 200 | 350 | 7.21 | Present | None |
| 7 | 39 | Semi-coma | 142/60 | Nausea | 150 | Unknown | 7.13 | None | Present |
| 8 | 45 | Semi-coma | 140/60 | Mental change | 300 | 480 | 7.02 | Present | Present |
| 9 | 72 | Semi-coma | 121/55 | Mental change | 250 | Unknown | 7.27 | Present | Present |

M/S: mental status, adx.: admission, BP: blood pressure, CC: chief complaint, exp.: exposure, ED: emergency department, AKI: acute kidney injury, OC: oxalate crystal

글리콜산, 글리옥실산(glyoxylic acid), 옥살산(oxalic acid)와 같은 2차 대사 물질이 중독 증상 및 징후를 발생시킨다^{7,9,10}. 그러므로 중독 증상이 발생하는 것을 막기 위해서는 알코올탈수효소(alcohol dehydrogenase)의 역할을 억제하는 차단제나 경쟁적으로 에틸렌글리콜의 분해를 막을 수 있는 경쟁억제제가 필요하며, 이러한 목적으로 에탄올과 포메피졸이 대표적으로 사용된다²³. 포메피졸은 메탄올 중독과 에틸렌글리콜 중독에 사용되는 약물로 에탄올 작용과 같이 경쟁적으로 알코올탈수효소를 억제한다²³. 1997년 미국 음식약물합의체(Food and Drug Administration) 승인 이후 관련 중독에서 널리 이용되고 있다^{11,23,24}. 그러나 국내의 경우 아직 상업적으로 시판되지는 않고 있으나, 2011년 해독제 보급 사업이 시작된 이후부터 현재 20개 응급해독제관리 거점 의료기관에 비치되어 있다⁶. 그러나 아직 포메피졸 투여의 국내 치료 결과 보고는 미미한 것으로 보인다. 치료의 적응증은 에탄올과 동일하며, 혈중에 메탄올이나 에틸렌글리콜이 검출되지 않거나, 환자의 pH가 정상 범주에 있고, 중독 증상이 관찰되지 않으며 혈중 농도가 20 mg/dL 미만일 때 투여를 중단한다. 투여 방법은 부하 용량으로 15 mg/kg를 30분 동안 정주하고, 이후 4차례 12시간 간격으로 10 mg/kg를 같은 방법으로 투여하고, 추가 필요시 12시간 간격으로 15 mg/kg를 같은 방법으로 혈중 메탄올이나 에틸렌글리콜이 검출되지 않거나 이들의 혈중 농도가 20 mg/dL 미만이며 pH가 정상 범주, 환자의 증상이 무증상인 경우 투여를 중단한다^{18,19,23,24}. 체외제거법을 시행하고 있는 환자는 투여 간격을 4시간 간격으로 증가(매 4시간마다 15 mg/kg 30분동안 정주)시킨다^{18,19,23,24}. Lepik 등²⁵의 연구에 따르면 포메피졸이나 에탄올이 해독제로 투여된 189명 환자의 치료 결과 분석에서 에탄올 투여군의 투여 오류가 78%였던 것에 비해 포메피졸 투여군의 투여 오류는 45%로 적었고 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다고 하였고, 또한 약물 투여에 따른 부작용도 포메피졸에서 적게 발생한다고 하였다. 최근 연구들에 따르면 체외제거법 적용의 필요성을 줄일 수 있다고 하였다^{11,24}.

포메피졸 사용과 관련하여 본 연구의 결과를 살펴보면 포메피졸이 투여된 경우는 한례도 없었다. 본 연구에서 다수의 중례가 2011년 이후 발생한 점을 감안할 때, 응급해독제관리배포 거점 의료기관으로부터 포메피졸 수급이 원활했던 것으로 보이는 않으며, 이는 응급실 환경을 포함한 제한된 약물 사용 환경에 기인한 약물의 즉시 불가능성으로 추정된다. 최근 본원이 응급해독제 배포 거점 병원으로 새로 지정되었기 때문에 응급해독제 약물 수급과 관련된 이러한 문제점은 거의 없을 것으로 보인다. 그러나 이러한 연구 결과는 포메피졸 이외에도 디곡신 해독제나 시안화물해독제 키트와 같은 고가의 해독제 등의 주요 약물들이 응급해독제에 포함되어 있고, 응급해독제배포 거점 의료기관들 외에도 다수의 의료 기관에서 중독 환자들을 치

료하고 있는 점을 감안할 때 기관별 응급해독제 수급에 관한 세부 계획이 반드시 필요할 것으로 판단된다. 또한 각각의 치료진에 따라 견해 차이를 보일 수는 있지만, 음독 후 의료기관 방문 시간이 빠르고, 급성신손상을 보이지 않으며, 심한 산증이 보이지 않는 경우라면 초기부터 포메피졸의 적극적인 사용을 통해 체외제거법의 사용을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 또한 포메피졸의 사용은 에탄올 투여에 대한 지속적인 약물 농도 관리에 대한 불편함 및 단독 투여가 가능한 경우 체외제거법의 사용 또한 줄일 수 있을 것으로 판단된다.

급성 에틸렌글리콜 중독에서 체외제거법 치료는 음독 후 임상적 증상의 악화, 7.25 미만의 산증, 전해질 불균형, 급성 신손상 발생, 에틸렌글리콜 농도 50 mg/dL 이상 인상인 경우와 억제해독제 치료가 길게 예상되는 경우에 사용된다^{9-13,18-20,24}. 체외제거법은 에틸렌글리콜을 제거할 뿐만 아니라 독성 증상 및 징후의 주된 원인이 되는 중간대사물질들도 제거하므로 환자의 독성 증상 및 징후를 호전시킨다^{5,9,12}. 본 연구를 살펴보면 체외제거법의 사용과 관련해서 모든 환자에서 지속적신대체요법이 적용되었으며, 지속적신대체요법 적용군에서 해독제 투여군에 비해 더 낮은 동맥혈 pH, 더 작은 염기 과잉, 더 낮은 혈청 중탄산염 농도, 더 긴 재원 기간, 더 높은 혈청 염소 농도, 더 큰 혈청 음이온차, 더 큰 계산삼투압을 나타냈고, 치료 후 1명이 사망하였고, 8명은 완쾌하였다. 투석 방법이 사용된 9례 중 8례에서 투석 적응증에 부합하였고, 1례는 음독자 진술에 의한 추가 음독 물질이 있어 투석 치료가 시행된 경우였다. 지금까지 지속신대체요법과 간헐적투석의 유용성과 관련해서 명확한 결과는 없으나, 급성 에틸렌글리콜 중독에서 12-36시간 사이에 반동성 증가가 예상되고, 음독량이 많은 것으로 판단되는 경우 억제해독제 투여 기간이나 치료 비용을 고려할 때 간헐적 투석법 보다 지속신대체요법이 유용할 수 있다^{8,9,26}. 투석 이후 약물 농도 반동성 증가는 예측이 불가능하고, 농도의 증가 폭이 클 수 있기 때문에 투석 이후에도 최대 36시간 정도까지 일정 기간 동안 pH, 에틸렌글리콜 농도 측정, 독성 증상 및 징후의 감시가 필요하며, 지속적인 억제해독제 투여가 필요하다^{5,9,12,24}. 그러나 환자의 상태에 따라 차이를 보일 수는 있겠지만 적극적인 모니터링이 가능하고 간헐적 투석이 가능한 경우에는 간헐적 투석 방법을 선택하는 것이 적절하리라 생각한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 연구 대상 기간을 10년으로 하였음에도 불구하고 중독 연구의 특성상 연구에 포함된 대상자의 수가 적었다. 이로 인해 본 연구 결과 분석의 유용성이 기술적 분석에만 한정 될 수 있으며, 단일 기관 방문 환자들을 대상으로 연구된 결과임을 고려할 때 연구 결과 해석 시 주의가 필요하다. 그러나 본원이 2006년부터 경기남부지역의 중독 치료 센터를 운영하고 있고, 지역 발생 중증 중독 환자의 다수가 본원으로 전원되

는 것을 고려할 때 최근 10년동안 급성에틸렌글리콜 중독의 지역적 발생 정도를 간접적으로 판단해볼 수 근거가 될 수 있을 것으로 생각되며, 급성 에틸렌글리콜에 관한 국내 치료 결과 보고가 드문 현실에서 의미 있는 결과라 생각한다. 향후 국내 실정에 대한 대표성 있는 결과를 얻기 위한 추가적인 다기관 연구가 필요할 것으로 생각한다.

둘째, 본 연구에서 에틸렌글리콜에 대한 정확한 노출량 및 혈중 농도 확인이 불가능한 경우 이와 관련해서 노출량을 추정하였다. 따라서 노출량에 대한 기록이 환자나 보호자에 의한 진술이나 기억에 주로 의존하고 있고, 또한 진술이 없거나 기억하지 못하는 경우 “본 연구에서는 한 모금을 25.6 mL로 정의함”과 같은 간접적인 측정치에 의해 노출량을 정하였으므로 음독량에 대한 정확성이 떨어질 수 있다. 음독량의 정확한 측정은 중독 증상 발생 정도 예측 및 중증도 판정에 밀접한 영향을 미치지만 음독량의 정확한 측정이 중독학 연구 분야에서 해결하기 매우 어려운 문제 중 하나이므로 이를 감안한 결과 해석이 필요하다.

셋째, 2011년 응급해독제 지원 사업 시행에 따른 지정의료기관으로부터 포메피졸을 공급받을 수 있는 환경이었지만 실제 포메피졸이 사용되지 않았다. 학계에 기존 보고된 포메피졸의 치료 효과를 고려할 때 포메피졸의 사용 빈도가 없었던 점은 결과 해석시 주의해야 할 것으로 생각한다.

넷째, 전원 환자들의 경우 전원 의료기관에서 중탄산염의 투여 시행 후 전원하였던 경우가 있었을 것으로 판단되지만 전원소견서에 이러한 내용이 기재되지 않은 경우 확인할 수 없어 치료 방법 선택에 영향을 미쳤을 가능성이 있으며 pH, 염기과잉, 중탄산염 농도와 관련된 결과에도 영향을 미쳤을 수 있으므로 결과 해석 시 주의가 필요하다.

결론

본 연구에서 급성에틸렌글리콜 중독 환자에서 주된 치료 방법은 체외 제거법으로서 지속신대체요법이었으며 (64.3%), 억제 해독제 투여법으로서 포메피졸의 단독 투여는 없었다. 향후 급성 에틸렌글리콜 중독 환자에서 현실적인 지속신대체요법과 포메피졸 투여의 적응증에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각한다.

References

1. Brown CG, Trumbull D, Klein-Schwartz W, Walker JD. Ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med.* 1983;12:501-6.
2. Linnanvuo-Laitinen M, Huttunen K. Ethylene glycol intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24:167-74.
3. Turk J, Morrell L. Ethylene glycol intoxication. *Arch Intern Med.* 1986;146:1601-3.
4. de Chazal L, Houghton B, Frock J. The ‘sweet killer’. Can you recognize the symptoms of ethylene glycol poisoning? *Postgrad Med.* 1999;106:221-4, 227, 230.
5. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *Ad Hoc Committee. J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:537-60.
6. Rhee NG, Chung SP, Park IC, Lee KR, Kim HJ, Kim GB, et al. Clinical review of toxic alcohol poisoning cases in Korea. *J Korean Soc Clin Toxicol.* 2012;10:15-21.
7. Jobson MA, Hogan SL, Maxwell CS, Hu Y, Hladik GA, Falk RJ, et al. Clinical features of reported ethylene glycol exposures in the United States. *PLoS One.* 2015;10:e0143044.
8. Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, Mowry JB, Hoegberg LC, Yarema M, et al. Practice trends in the use of extracorporeal treatments for poisoning in four countries. *Semin Dial.* 2016;29:71-80.
9. Szmigielska A, Szymanik-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Roszkowska-Blaim M. Hemodiafiltration efficacy in treatment of methanol and ethylene glycol poisoning in a 2-year-old girl. *Dev Period Med.* 2015;19:174-7.
10. Viinamäki J, Sajantila A, Ojanperä I. Ethylene glycol and metabolite concentrations in fatal ethylene glycol poisonings. *J Anal Toxicol.* 2015;39:481-5.
11. Wiles D, Tzeng J, Russell J, Casavant MJ. Comment on treatment methods for ethylene glycol intoxication. *Neth J Med.* 2014;72:383-4.
12. Darracq MA, Cantrell FL. Hemodialysis and extracorporeal removal after pediatric and adolescent poisoning reported to a state poison center. *J Emerg Med.* 2013;44:1101-7.
13. Latus J, Kimmel M, Alscher MD, Braun N. Ethylene glycol poisoning: a rare but life-threatening cause of metabolic acidosis-a single-centre experience. *Clin Kidney J.* 2012;5:120-3.
14. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87:62-73.
15. Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Kjellin O, Hindfelt B. Quantitative assessment of swallowing in healthy adults. *Dysphagia.* 1996;11:110-6.
16. Ratnapalan S, Potylitsina Y, Tan LH, Roifman M, Koren G. Measuring a toddler’s mouthful: toxicologic considerations. *J Pediatr.* 2003;142:729-30.
17. Berman LB, Schreiner GE, Feys J. The nephrotic lesion of ethylene glycol. *Ann Intern Med.* 1957; 46:611-9.
18. Stokes JB, Auerton F. Prevention of organ damage in massive ethylene glycol ingestion. *JAMA.* 1980;243:2065-6.
19. Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Pappas AA, Dunnington

- JE. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:607-15.
20. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Manoguerra AS, Booze LL, Woolf AD, et al. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:327-45.
21. Friedman EA, Greenberg JB, Merrill JP, Damimin GJ. Consequences of ethylene glycol poisoning. Report of four cases and review of the literature. *Am J Med*. 1962;32:891-902.
22. McMartin K. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47:859-69.
23. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:2216-23.
24. Buller GK, Moskowitz CB, Eckardt K. The role of hemodialysis and fomepizole in ethylene glycol intoxication. *J Nephrol Ther*. 2012;S10:004. doi:10.4172/2161-0959.S10-004.
25. Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, Pursell RA, DeWitt CR, Erhardt GD, et al. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. *Ann Emerg Med*. 2009;53:439-50.e10.
26. Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial*. 2006;19:402-7.