

Glufosinate Ammonium (Basta®) 중독의 임상적 특성 고찰

전북대학교 의과대학 응급의학교실¹ 및 의과학 연구소²

황인우¹ · 정태오¹ · 진영호^{1,2} · 이재백^{1,2}

Clinical Aspects and Management of a Herbicide Containing Glufosinate Ammonium and Surfactant

In-Woo Hwang, M.D.¹, Tae Oh Jeong, M.D.¹, Young Ho Jin, M.D.^{1,2}, Jae-Baek Lee, M.D.^{1,2}

Purpose: The purpose of this study was to assess the clinical aspects of glufosinate poisoning and to present basic data for proper management.

Methods: A retrospective study by chart review was done on 20 patient who had ingested glufosinate ammonium and who presented to the emergency medical center of Chunbuk National University Hospital from January 1997 through June 2003.

Results: We found that the poisoned patients expressed a gradually progressing depression of mentality, recent memory disturbance, convulsion, hypotension, or fever. The onset time was variable and ranged between 12 and 23 hours. There was a close connection between the ingested amount and the severity, but not the blood ammonia level.

Conclusion: In acute oral Basta poisoning, patients develop a variety of clinical signs; some are even asymptomatic while others die, The mortality was 26%, so we should make a specialized study of glufosinate ammonium.

Key Word: Poisoning, Herbicides

Department of Emergency Medicine¹ and Institute for Medical Science², Medical School, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

책임저자: 정 태 오

전북 전주시 덕진구 금암동 634-18

전북대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 063) 250-1075, Fax: 063) 250-1075

E-mail: emimd@lycos.co.kr

접수일: 2003년 11월 28일, 게재승인일: 2004년 3월 30일

서 론

세계보건기구 (WHO)의 농약 독성 분류 기준상 보통 독성 (어독성III급)인 바스타가 일본에서 처음 개발 이후 우리나라에 1994년에 소개된 이래, 그 사용 빈도가 점점 증가함으로서 음독 환자도 또한 서서히 증가하는 추세이다. 그러나 바스타 중독에 대한 연구가 비교적 활발한 외국과 달리, 우리나라에는 아직 바스타 중독에 대한 임상적 특성이나 환자관리 방법 등에 대한 연구가 거의 없는 실정이다.

저자들은 1997년도 바스타 중독 환자를 처음 접한 이후 바스타 중독시 나타나는 특징적인 증상들을 일련의 증례 연구를 통하여 소개한 바 있다¹⁾. 그러나 그 이후로 국내에서 바스타 중독에 대한 다른 추가적 연구가 시행된 바 없을 뿐 아니라 바스타 음독 환자수가 점점증하고 있어, 아직 충분한 숫자는 아니지만 특징적인 중독 증상에 대한 체계적인 정리에 대한 필요성을 절감하였다.

본 연구의 목적은 바스타 중독시 나타나는 특징적인 증상들을 좀더 객관적으로 정립하고, 이에 따른 치료 방침을 정하는데 있다. 또한 더 나아가 바스타 중독에 대한 좀 더 활발한 연구조사와 적절한 환자 관리를 위한 기초 자료로 활용되고자 하는데 있다.

대상과 방법

1997년 1월 1일부터 2003년 6월 30일까지 본원 응급의료센터에 바스타 중독으로 내원한 20예를 대상으로 하였다. 이중 의무기록이 불완전한 3예와 바스타의 중독이 의심이 되나 바스타 살포로 인한 경우와 기존에 경련 등의 신경학적인 증상이 나타났던 2예는 제외 하였다. 연구방법에 있어 자료조사는 환자의 퇴원 후 의무 기록지를 토대로 회고적으로 조사하였다. 독성 환자의 일반적인 특성과 발현되는 증상과 평균 발현 시간, 의식 상태와 관련이 있을 것으로 예상되는 암모니아 수치의 변화, 음독량과 증상 및 징후의 발현 관계에 대해서 관찰하였다.

여기에서 의식저하는 기면 상태 이상인 경우로 하였고, 호흡저하의 경우는 기계적 환기가 필요한 경우로 정의하였

다. 혈압저하는 수액 이외 승압제의 사용이 필요한 경우로 하였으며, 발열은 체온이 38℃이상을 기준으로 하였다.

관찰된 자료는 백분율과 평균±표준편차로 표시하였고, 평균치의 비교가 필요한 경우 통계 처리는 표본수가 적은 관계로 우선 Student *t*-test 후 Wilcoxon rank sum test를 시행하였으며, *p* 값이 0.05이하인 경우는 유의한 것으로 하였다.

결 과

바스타 중독 환자의 인구학적인 특성에 있어 평균 연령은 56.1세이고, 남녀 성비는 8:7로 거의 차이가 없었다. 음독 목적은 자살을 목적으로 한 경우가 73%로 대부분이었고, 그 외는 음주 등의 상태에서 모르고 마신 경우, 정신지체나 치매로 판단력이 부족한 경우, 장난으로 내기 한 경우 등이었다. 환자들이 음독한 양은 적게는 15 ml서 많게는 900 ml까지 다양하였으며 평균 음독량은 189.3 ml로 이를 바스타 구성 성분별로 환산하면 Glufosinate ammonium은 35 g, sodium polyxyethelene alkylether sulfate는 57 g 에 해당된다. 환자들이 음독 후 내원 되어질 때까지 걸린 시간은 대개의 경우는 1시간 이내였으나 최고 15시간 이후에 내원 한 경우도 있었고, 평균 내원 시간은 194.7±286.3분이었다. 평균 입원 기간은 6.5±4.9, 사망률은 총 15예 중 4명이 사망하여 27%에 달했다 (Table 1).

바스타 중독 때 나타나는 특징적인 증상들로는 의식저하 (60%), 발열 (53%), 호흡저하 (40%), 혈압감소 (33%), 경련 (27%), 기억소실 (45%) 등이 있다. 바스타 중독의 독특한 특징 중의 하나인 기억 소실은 음독한 사실을 기억하지 못하는 것부터 내원 이후, 치료상황을 기억하지 못하는 등 다양한 양상을 보였다. 그러나 무증상 이었던 경우도 27%나 되었다. 이들 증상들이 발현되기까지 걸린 시간은 의식 저하가 평균 12.7시간으로 가장 짧고, 발열의 발현이 평균 22.5시간으로 가장 길게 나타났다 (Table 2).

바스타 중독시 glufosinate ammonium이 암모니아 대사를 방해하여 혈중 암모니아 수치가 일반적으로 증가 하게 되는데 암모니아의 변화 정도와 의식 수준의 관계를 살펴보기 위한 비교에서 의식저하가 있던 군과 없었던 군 사이의 초기 내원시 암모니아 수치는 각각 55.5 mmol/L 와 56.3 mmol/L로 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 또한 퇴원 시에도 각각 41.6 mmol/L 과 46.5 mmol/L로 양군에서 거의 정상 수치를 보이고 있다 (Table 3).

각각의 증상 발현 여부와 음독량과의 관계에서, 증상이 발현된 군과 그렇지 아니한 군 사이에 평균 음독량 (중간 값)은 의식변화의 경우는 200 ml와 65 ml, 혈압저하는 200 ml와 55ml, 경련은 250 ml와 80 ml, 호흡저하는 250 ml와 60 ml, 발열의 경우에는 250 ml와 80 ml로 관찰되었다.

Table 1. Characteristics of poisoned patients.

Case	Age	Sex	Arrival (min)	Amount (ml)	Mental change*	Seizure*	Respiratory depression*	Hypotension*	Fever*	Amnesia	Blood		Admission (Days)	Death†	Cause of Ingestion†
											Ammonia level (mmol/L)	Discharge			
1	75	M	120	200	7	7.5	8	14	30	-	-	-	20	-	1
2	67	F	20	300	9	15.0	16	15	30	+	10.0	62.0	3	+	1
3	67	F	20	900	5	16.0	14	28	26	+	69.1	58.2	4	+	1
4	79	M	660	30	28	18.0	52	-	16	+	97.0	45.0	10	+	1
5	83	F	75	300	22	-	23	-	10	+	48.0	46.0	6	-	1
6	37	M	55	300	10	-	-	-	18	-	21.7	41.7	4	-	2
7	48	M	120	50	15	-	-	-	19	-	57.0	1.0	7	-	1
8	44	M	90	50	-	-	-	-	31	-	99.4	62.5	6	-	1
9	61	F	480	200	7	-	7	7	-	+	75.0	-	14	+	1
10	27	F	40	80	-	-	-	11	-	+	53.6	43.4	5	-	2
11	37	F	20	60	11	-	-	-	-	-	66.0	37.0	6	-	1
12	27	M	30	150	-	-	-	-	-	+	27.8	45.7	2	-	1
13	79	M	990	30	-	-	-	-	-	+	66.0	70.0	4	-	2
14	66	M	80	175	-	-	-	-	-	+	49.0	-	1	-	1
15	45	F	120	15	-	-	-	-	-	+	42.0	11.0	5	-	2

* Onset time., † -: Survivable, +: Death., † 1: Suicide 2 : Others.

Table 2. Symptoms, signs and mean onset time.

Symptom & sign	Frequency (%)	Mean onset time (hr)*
Mental change	60	12.7 ± 7.7
Fever	53	22.5 ± 7.8
Respiratory depression	40	20.0 ± 16.7
Hypotension	33	15.0 ± 7.9
Seizure	27	14.1 ± 4.6
Amnesia	45	
Asymptomatic	27	

* Average ± standard deviation.

Table 3. Blood ammonia levels of Basta[®] poisoned patients.

	Mental change(+)*	Mental change(-)*	p-Value
Admission (mmol/L)	55.5 ± 28.5	56.3 ± 24.6	NS
Discharge (mmol/L)	41.6 ± 19.9	46.5 ± 22.8	NS

NS = not significant.

* Average ± standard deviation.

Table 4. The Influence of ingested amounts and onset of symptom & sign.

	Ingested amount (ml)*		p-Value
	Symptom & sign (+)	Symptom & sign (-)	
Mental change	200 (30~900)	65 (15~175)	NS
Hypotension	200 (80~900)	55 (15~300)	<0.05
Seizure	250 (30~900)	80 (15~300)	NS
Respiratory depression	250 (30~900)	60 (15~300)	<0.05
Fever	250 (30~900)	80 (15~200)	NS

NS = not significant.

* Median (Minimum ~ Maximum) amount.

두 군 사이에 음독량 만으로 단순히 비교하면 약 3배 이상 차이가 나지만 통계적으로 평균 음독량의 차이를 보인 증상 들은 혈압저하와 호흡저하의 경우에 한하였다 (Table 4).

고 찰

바스타의 구성은 glufosinate ammonium (ammonium-D, L-homoalanin-4yl(methyl)phosphinate) (이하 GLA로 표기) 18.5%와 계면활성제인 sodium polyxyethylene alkylether sulfate (이하 AES로 표기) 30%이외에 용제, 소포제, 중량제, 착색제 등으로 되어있다. 일본에서 1984년에 개발되었고, 보통독성의 인 아미노산계 제초제로 분류되어 있다². 바스타 중독 증상은 의식저하, 호흡저하, 경련, 기억소실 같은 중추 신경계 증상과 혈압 감소와 같은 순환계 증상으로 크게 나눌 수 있다. 중추 신경계 증상은 주로 GLA에 의해 순환계 증상은 AES에 의해 나타나는 것으로 되어있다. GLA는 집쥐, 생쥐, 토끼 모두에서 경구 독성은 LD50이 1500~2000 mg/kg로 낮은 편이며 집쥐

의 경우 경구 투여시 위장관계에서 흡수되어 1시간 정도면 최대 혈중 농도를 보인다. 그러나 AES와 같이 사용하면 AES의 작용에 의해 장에서의 흡수와 투과를 25%내지 30%까지 증가되어 같은 양으로도 더 큰 작용을 보일 수 있다^{3,4}.

GLA와 관계되어 나타나는 특징인 혈중 암모니아 수치 상승은 암모니아 대사에 관여하는 Glutamine synthetase를 억제함으로써 나타난다. 그러나 암모니아 상승이 임상 증상에 미치는 영향이 명확하지 않고, Hack등의 연구에서 보듯이 동물의 경우 암모니아의 대사가 전적으로 Glutamine synthetase에 의존하지 않기 때문에 증상에 영향을 주는 정도가 적을 것으로 생각된다⁵.

GLA의 작용 기전은 아직 정확하게 밝혀지지는 않았으나 다만 글루타민 합성효소와 글루타민 탈탄산효소를 억제하거나, 뇌내의 N-methyl-D-aspartate receptor를 통해서 중추 신경계 증상을 나타내는 것으로 추측된다^{6,7}.

GLA에 의한 증상들의 평균 발현 시간은 본 조사에서 12 시간에서 23 시간까지 걸렸다. 이는 Hori 등⁸이 발표한 특

징적인 무증상 기간이 4시간에서 60 시간에 걸쳐서 나타날 수 있다는 결과와 비슷하다. 이처럼 증상이 지연되어 발현되는 까닭은 GLA가 대사 될 때 D-form과 L-form중 L-form이 two compartment model을 따르기 때문으로 생각된다. 즉 두 개의 enantiomer중에서 L-form의 반감기가 더 길기 때문이다^{8,9)}.

바스타의 다른 중요 구성 성분인 음이온계 계면활성제(AES)는 세포 내 칼슘의 이동에 의한 혈관에서의 nitric oxide 생성을 유도하여 혈관이 확장되고 이로 인한 총 혈관 저항의 감소로 저혈압을 일으킨다고 보고되어 있다¹⁰⁾. 혈관 확장 작용과 더불어 저농도에서는 심장 자극 작용을, 고농도에서는 심장 억제작용을 나타낸다고 한다¹¹⁾. 저자들이 경험한 예에서 사망한 예는 총 4예 였다 (사망율 27%). 이 중 불응성 저혈압이 3예, 지속적인 경련이 1예가 있었다. Koyama등 발표한 연구에서는 사망률은 19.4%였고¹¹⁾ Gunji 등, Noguchi 등, Koyama 등의 연구에서도 보면 이들 역시 심박출량의 변화와 더불어 총 혈관저항의 감소를 보고하였고, 이러한 이유가 사망의 주된 원인이라고 생각하였다¹²⁻¹⁴⁾.

이 외에 용제등에 의한 신경증상이 나타날 수도 있으나 LD50이 상당히 낮아 비교적 안전한 것으로 보고 되어있다¹⁵⁾. 따라서 과량의 복용이 아니라면 임상적으로 문제가 되지 않는 것이다.

앞의 결과에서 혈압저하와 음독량과의 관계에서 보듯이 불응성 저혈압으로 사망한 3예에서도 모두 200cc이상 과량 섭취하였다. 따라서 과량의 바스타 중독 시에는 혈압저하 등의 징후가 보이면 초기부터 norepinephrine을 사용하는 등 적극적인 자세로 나가야 할 것이다.

증상의 발현과 음독량과의 관계는 혈압저하와 호흡저하만이 통계적 의의가 있는 것으로 나타났으나 이는 증례수가 적은 것에서 기인한 것으로 보인다. 그러나 어떤 종류 증상이 발현되는지 결정되는 것과 음독량과의 관계가 적은 것으로 보인다.

또한 환자의 생존을 위협 할 수 있는 경련, 혈압저하 등의 증상 및 징후는 발현이 지연되어 나타나므로 일정 시간 이상 환자를 면밀히 관찰해야 할 것이다. 중독의 증상이 대부분 잠재기를 거치고 나타나기 때문에 초기의 증상이 경하다고 환자를 간과해서는 안 된다.

마지막으로 바스타가 유기인계로 잘못 분류가 되었음에도 오류의 수정이나 이의의 제기가 없었던 점은 바스타 중독시 나타나는 증상이 유기인계의 증상으로 오인 될 수가 있기 때문인 것으로 생각된다. 경련, 의식저하, 호흡감소, 혈압의 불안정성 등이 유기인계 중독에서도 보일 수 있고, 발열의 경우는 아트로핀의 사용으로 나타날 수 있다. 또한 경련시 사용하는 미다졸람등에 의한 작용이나 심리적인 이유로 기억소실이 있는 것으로 오인 될 수도 있다.

그러나 바스타 중독 환자를 유기인계에 준해서 치료시 그

결과는 사뭇 달라질 수 있음을 알아야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 증례 수가 적어 엄격한 통계적 의미 부여가 어렵다는 점으로, 이 문제는 좀 더 많은 증례에 대한 추가적인 연구로 해결 될 수 있을 것이다.

결 론

급성 바스타 중독의 인간에 대한 영향은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않다. 다만 바스타 중 독시에는 경련, 의식저하, 기억소실, 호흡감소, 혈압저하, 발열 같은 특징적인 증상 및 징후가 나타난다. 이러한 증상 및 징후는 지연되어 나타날 수도 있으므로 음독 후 무 증상이라도 최소한의 관찰 시간을 가져야 할 것이며, 사망률이 20%가 넘는 치명적인 중독이므로 초기부터 적극적인 자세로 치료에 임해야 할 것이다.

또한 농약공업협회에서 발행한 농약사용지침서(2003년) 바스타가 여전히 유기인계 제조 제로 오 분류되어 있음을 각인하여야 할 것이다.

참고문헌

1. 강지훈, 진영호, 이재백. Glufosinate ammonium을 포함한 제초제 (Basta[®])중독. 대한응급의학회지 1998;9:652-8.
2. Hoerlein G. Glufosinate (phosphinothricin), a natural amino acid with unexpected herbicidal properties. Rev Environ Contam Toxicol 1995;138:73-145.
3. Klassen CD. Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons. 6th ed. New York: Mcgrow-Hill; 2003. P795-6.
4. Ebert E, Leist KH, Mayer D. Summary of safety evaluation toxicity studies of glufosinate ammonium. Food Chem Toxicol 1990;28:339-49.
5. Hack R, Ebert E, Ehling G. Glufosinate ammonium some aspect of its mode of action in mammals. Food Chem Toxicol 1994;32:461-70.
6. Matsumura N, Takeuchi C, Hishikawa K, Fujii T, Nakaki T. Glufosinate ammonium induces convulsion through N-methyl-D-aspartate receptors in mice. Neurosci Lett 2001;18:123-5.
7. Nakaki T, Mishima A, Suzuki E, Shintani F, Fujii T. Glufosinate ammonium stimulates nitric oxide production through N-methyl-D-aspartate receptors in rat cerebellum. Neurosci Lett 2000;1:209-12.
8. Hori Y, Tanaka T, Fujisawa M, Shimada K. Toxicokinetics of DL-glufosinate enantiomer in human BASTA[®] poisoning. Biol Pharm Bull 2003;26:540-3.
9. Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K, Kohda Y, Tanaka T, Honda H, et al. A toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. Hum Exp Toxicol

- 1999;18:305-8.
10. Koyama K, Andou Y, Saruki K, Matsuo H. Delayed and severe toxicities of a herbicide containing glufosinate and a surfactant. *Vet Hum Toxicol* 1994;36:17-8.
 11. Koyama K, Koyama K, Goto K. Cardiovascular effects of a herbicide containing glufosinate and a surfactant: in vitro and in vivo analysis in rats. *Toxicol App Pharm* 1997; 145:409-14.
 12. Gunji H, Matumoto Y, Fujii M. Two cases of surfactant poisoning. *Jpn J Pharmacol* 1990;3:245-8.
 13. Noguchi S, Suzuki M, Adachi M. A case with severe convulsion and shock caused by a herbicide glufosinate. *J Jpn Soc Intens Care Med* 1995;2:s156.
 14. Koyama K, Kasuya Y, Koyama K, Goto K. Nitric oxide mediated vasorelaxation induced by polyoxyethylene laurylether sulfate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:294-300.
 15. Koyama K. Poisoning caused by a herbicide containing glufosinate. *Jpn J Toxicol* 1995;8:391-8.