경련을 증상으로 내원한 유기인산 중독 소아환자 1예

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 소아청소년과¹, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 소아청소년과²

장준호¹ · 이윤지² · 이정현¹ · 오진희¹ · 김중현¹ · 유일한¹

A Case of a Child with Seizure caused by Organophosphate Poisoning

Joon Ho Jang, MD¹, YoonJi Lee, MD², Jung Hyun Lee, MD¹, Jin Hee Oh, MD¹, Jong Hyun Kim, MD¹, Il Han Yoo, MD¹

Seizure is a temporary symptom or sign which is caused by an abnormal electrical stimulation of brain. Depending on whether a seizure has preceding factors or not, it can be further categorized into provoked and unprovoked seizure. In provoked seizure, it is important to find a cause for treatment. In this study, we would like to report a case of a 6 year-old male child with seizure caused by organophosphate poisoning. The patient's chief complaint was his decreased mental status accompanying seizure. Initially, status epilepticus was suspected but the response to anticonvulsants was not good, and resulted in prolonged respiratory failure. After 3 hours, the patient showed signs of cholinergic crisis. In response, atropine was administered and the condition improved. If respiratory failure or mental confusion persists even after cessation of seizure in status epilepticus, repetitive physical and neurological examinations should be carried out to find preceding factors. Even though the recent incidence of organophosphate poisoning has decreased, we would like to emphasize from our study that it should be considered as a preceding factor for seizure.

¹Department of Pediatrics, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea,

²Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Key Words: Seizures, Organophosphate, Poisoning

서론

경련은 대뇌의 비정상적인 전기 자극으로 인해 발생하는 일시적인 증상 또는 징후로 감각, 운동, 행동, 인지, 감정, 기억, 의식의 변화 및 자율신경계 기능부전 등이 발생할 수 있다¹⁾. 소아청소년의 0.7%가 적어도 한번 이상의 경련을 경험하는 것으로 알려져 있다

²⁾ 경련은 선행원인의 유무에 따라 비유발성 경련과 유발성 경련으로 나눌 수 있다.

선행원인이 있는 유발성 경련은, 여러 가지 원인에 의해 발생할 수 있는데, 이는 외상, 종양과 같은 구조적 이상, 감염, 면역질환, 염색체 이상, 약물 및 알코올 중독, 심혈관질환 등이 있다^{2,3,4)}. 유발성 경련의 예후는 합병증 없이 회복되는 경우부터 행동장애, 뇌전증으로의 이행, 급사에 이르기까지 매우 다양하며²⁾ 유발성 경련은 비유발성 경련에 비해 사망률이 높기 때문에⁵⁾ 유발원인을 조기에 발견하여 치료하는 것이 중요하다. 유발성 경련의 원인 중 드문 원인이지만, 유기인산 중독에 의해 발생하는 경련은 아세틸콜린 에스테라제 감소로 인한 콜린계 과활성화, 신경 접합부의 아세틸콜린 축적으로 발생할 수 있으며 빠르게 간질증첩증으로 진행하여 심각한 뇌손상을 일으킬 수 있다고 알려져 있다⁶⁾.

최근 유기인산 중독 발생률의 감소로 임상의를 유기인산 중독 환자를 볼 기회가

Submitted: 12 August, 2018

Revised: 4 September, 2018

Accepted: 4 September, 2018

Correspondence to Il Han Yoo, MD

Department of Pediatrics, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Suwon 16247, Korea

Tel: +82-31-249-8026, Fax: +82-31-257-9111

E-mail: dr_yooilhan@hanmail.net

줄어들고 있다. 특히 소아 연령에서는 전체연령 대비 발생률이 드물기 때문에 경련을 주소로 내원한 소아 환자에서 유발성 경련의 원인으로 유기인산 중독을 생각하기는 힘들다. 이런 배경 아래 저자들은 내원 초기 유기인산 중독 증세를 보이지 않고 경련을 주소로 내원한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

6세 남자환자가 내원 1시간 전 반복적 구토 이후 발생한 의식저하와 경련 주소로 내원하였다. 이송 초기 환자는 묻는 말에 대답하고 지시에 따르는 의식수준을 보였으나 시간이 지남에 따라 통증에 반응을 보이지 않았고, 사지의 간대성 움직임과 청색증, 침흘림, 변실금을 보였다. 병력청취에서 최근 외상력 없었으며 당일 케익 외에 섭취한 음식은 없었다. 예방접종은 스케줄대로 시행했고 성장 및 발달력은 정상이며, 과거력에서 2세 때 1차례 단순열성경련 있었고, 가족력에서는 특이병력 없었다.

환자는 응급실 도착 당시 지속적인 간대성 움직임을 보였고, 양측 안구는 위쪽으로 편위 되어 있었으며, 침을 흘리고 있었으나 양은 많지 않았고, 변실금 및 요실금 증상을 보이고 있었다. 환자는 알고 빠른 호흡을 보였고, 환자의 흉부, 복부 청진에서 수포음을 확인하였고, 심잡음은 들리지 않았으며 장음은 정상이었다. Glasgow Coma Scale (GCS)은 5점 확인되었으며, 당시 축동 되어있어, 대광반사 여부를 알기 어려웠고, 심부건 반사는 정상이었다. 초기 활력징후는 혈압 160/100 mmHg (95 백분위수 이상) 맥박수 105회/분 호흡수 32회/분, 체온 36.6°C이었으며 산소포화도는 71%로 측정되었다. 이에 호흡부전이 동반된 간질 중첩증으로 진단하고 치료를 시작하였다. 산소공급 및 ambu bagging 후 항경련제를 투여하였으나, 호흡부전이 쉽게 호전되지 않아 기관삽관 및 기계호흡을 시작하였다. 입원 당시 시행한 흉부 방사선 검사에서는 양측 폐문부의 음영이 약간 증가한 것 외에는 특이소견 없었다(Fig. 1A). 이어서 fosphenytoin, levetiracetam 투약하였고, midazolam 지속 정주 하였다. 이후 환자의 간대성 움직임을 사라졌으나 환자의 호흡 상태와 의식은 호전이 없었다. 따라서 뇌의 기질적인 질환이 발생하였거나 비경련 간질 중첩증 여부 확인을 위하여 뇌 컴퓨터 촬영 및 뇌파를 시행하였다. 뇌 컴퓨터 촬영 영상은 정상이었고, 뇌파에서는 뇌 전반에서 미만성으로 느껴지는 델타파를

Fig. 1. (A) At admission, initial chest X-ray showed an increased perihilar infiltration. (B) After 3 hours, follow-up X-ray showed an atelectasis on the right upper lung field.

보이며, 활동성 경련의 증거는 없었다(Fig. 2, 3). 내원 약 2시간 후 혈압 114/54 mmHg, 맥박 54 회/분으로 감소하였고, 뇌파와 환자의 움직임을 고려할 때 더 이상 환자의 호흡 부전은 간질 중첩증으로는 설명하기 어렵다고 판단하였다. 따라서 신경학적 진찰을 포함한 신체 진찰을 다시 시행하였다. 환자는 동성 서맥과 축동증상을 보이고, 과도한 땀분비와 함께 타액 및 눈물분비량 증가 증상이 있었다. 의식은 혼수상태로 심부건반사는 정상이었으나 근긴장도가 저하되어 있었다. 추가적으로 시행한 흉부방사선 사진에서는 분비물 분비의 증가에 의한 것으로 보이는 우상엽의 무기폐를 확인할 수 있었다(Fig. 1B). 이러한 소견을 바탕으로 병력 청취에서는 확인되지 않았지만, 환자의 상태는 특별한 유발 요인이 없는 간질 중첩증이 아니라 부교감신경을 항진시키거나 교감신경을 억제시키는 약물 중독으로 인한 간질중첩증

Fig. 2. Brain computed tomography (non-contrast). There was no significant abnormality in the brain. Ventricles were symmetric and normal in size.

Fig. 3. Electroencephalography (EEG) showed diffusely suppressed background activity and delta slowing in both hemisphere. The Arrow was Electrocardiography (ECG) artifact.

Fig. 4. The clinical course of patient : The horizontal axis shows time relapse; the vertical axis shows patient's blood pressure and heart rate. Initially, the patient showed status epilepticus so tracheal intubation and anticonvulsants were administered but no improvement of symptoms. After 3 hours, the patient showed signs of low blood pressure, bradycardia, excessive secretion, and miosis so atropinization was done and his condition improved. On 2nd hospital day, the tapering of atropine was considered but the secretions increased so the dosage was maintained. On 3rd hospital day, the side effects of bradycardia and high blood pressure caused by pralidoxime deterred us from its administration. Increased secretion lasted for 4 days and miosis lasted for 5 days since initial presence and atropine was stopped on 5th hospital day. AED, antiepileptic drug; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate.

의 가능성이 높다고 판단하고 atropine을 투약하였다. 투약 후 심박수 50회/분에서 161회/분으로 증가하고 산소포화도 88%에서 100%로 빠르게 호전되어 atropinization 시작하였다. 보호자를 통해 약물 노출력을 재확인 하였으나 노출을 의심할 만한 정황은 없었다. 2병일째 심박수 150회/분의 빈맥을 지속적으로 보여 초기 투여 용량의 1/4 수준까지 감량하였으며 atropine 중단 시 땀 분비 및 분비물 증가 악화되어 atropine 지속 투약 하였다. 3병일째 타액 분비 지속되고 심박수 60회/분의 동성 서맥 관찰되어 pralidoxime을 추가 투약하려 했으나 동성 빈맥 및 산소포화도 저하 보여 투약 완료하지 못했다. 5병일째 GCS 12점, 지시에 반응을 보이는 정도의 기면상태로 의식수준 회복하였으며 동공대광반사가 생기고 동공 크기 3 mm/3 mm로 회복되어 atropine투약 중단하였다. 7병일째 입원 시 시행한 검사에서 적혈구 콜린에스테라제 1025 U/L (참고치: 11,188–16,698), 혈장 콜린에스테라제 108 IU/L (참고치: 203–460)를 확인할 수 있었고, 8병일째 환자의 의식수준이 간헐적 명료한 상태로 호전됨을 확인했다. 10병일째 명료로 의식수준 회복하였으며, 15병일째 신경학적 증상 소실 및 약간의 하지 위약은 남아 있는 상태로 퇴원 하였다. 3개월 후 외래에서 경과관찰 하였을 때는 새롭게 보이는 특별한 증상이나 합병증은 보이지 않았다. 입원 시 시행한 약물 검사 결과 검출된 약물은 없었다. 환자의 임상경과를 요약하면 다음과 같다(Fig. 4).

고찰

이번 증례에서 살펴본 6세 남자환자는 지속되는 의식저하, 사지의 간대성 움직임과 청색증을 보이며 내원한 환자이다. 초기에 간질 지속상태로 판단하여 치료하였으나, 항경련제에 반응이 좋지 않고, 호흡 부전이 지속되었다. 이에 감별진단을 위해서 영상 검사 및 뇌파 검사를 시행하였으나 환자의 상태를 적절하게 설명할 만한 원인을 발견하지 못하였다. 결국, 반복적인 신체 진찰과 신경학적 진찰을 시행하여, 동성 서맥, 낮은 혈압, 과도한 땀 및 침 분비를 추가적으로 확인할 수 있어 유기인산 중독 의심하에 아트로핀을 투약하여 진단 및 치료를 할 수 있었던 증례였다.

이번 증례에서 경련 유발요인의 진단과 치료가 어려웠던 이유로는 두 가지를 생각해 볼 수 있다. 첫째는 환자가 내원 당시 의식저하와 경련을 제외하고는 전형적인 유기인산 중독의 증상인 축동, 체액의 과다 분비, 저혈압의 증상을 보이지 않았다는 점이다⁷⁾. 따라서 저자들은 초기에 간질 중첩증의 치료에 집중을 하였고 중독을 의심하기가 어려웠다. 과거 문헌에 따르면 일반적인 유기인제에 의한 급성 중독의 증상은 섭취 후 수분 이내에 혹은 피부 노출 12시간 이내에 나타난다고 하였다⁸⁾. 따라서 경우에 따라 환자는 입원 초기에 전형적인 유기인산 중독의 증상을 보이지 않을 수 있다. 더구나 보호자와 같이 있는 소아 환자의 경우는 성인에 비해 과거보다도 더 빨리 병원에 도착하게 될 수 있으므로 내원 당시 전형적인 유기인산 중독 증상을 보이지 않을

가능성이 더 높을 수 있음을 추측할 수 있다. 둘째는 최근 국내에서 유기인산 중독의 낮은 발생률로 인해 임상가가 유기인산제제 중독환자의 증상에 익숙하지 않은 점이다. 일반적으로 유기인산은 살충제, 살균제, 제초제 등의 농약으로 이용되고 있으며 전 세계적으로 한해 약 300만 명이 자살 또는 비의도적 중독에 노출되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 국내에서는 1956년경부터 유기인제 중독환자가 보고되고 있으나¹⁰⁾, 최근 빈도가 감소하고 있으며 2006년 국내 38개 다 기관 연구에서 시행한 실태조사에 따르면 유기인산제제 중독환자의 평균연령은 50.1 ± 15.2 세 (범위 21-87세)로 20세 미만 소아 청소년에서는 상대적으로 매우 드문 것으로 나타났다¹¹⁾. 그러므로 최근에 유기인산 중독 소아 환자를 보는 것은 이전에 비해 흔한 일이 아니다.

이번 증례는 과거에는 흔하였으나 최근 그 발생률이 낮아지고 있는 소아 환자에서 유기인산 중독에 의한 간질중첩증을 보여주었던 사례로, 경련의 유발요인으로서 유기인산 중독을 고려해야 한다는 점을 보여준다. 간질 중첩증은 빠른 경련의 조절을 통해서 호흡부전, 대사성 산증, 다발성 장기 부전, 경련의 약제 불응성 등 합병증을 막을 수 있으므로¹²⁾ 초기에 빠른 항경련제의 투여를 통해서 경련을 멈추게 하는 것이 중요하다. 하지만 본 증례처럼 환자의 경련이 유발 원인을 고정하지 않는 한 경련을 조절하여도 환자의 상태가 회복되지 않을 수 있다는 것을 알 수 있었다. 더구나 유발 원인을 치료하지 않을 경우 사망률 및 합병증이 높아진다는 것까지 고려한다면 유발 요인을 찾는 것은 매우 중요하다. 그러므로 우리는 이 증례를 통해서 과거에 건강하였던 환자가 경련을 주소로 내원하였을 때 경련을 조절 하였음에도 환자의 상태가 회복되지 않는다면 유발 요인을 찾으려는 과정이 매우 중요하다는 것을 알 수 있었다. 그리고 첫 병력 청취나 신체 검진만으로 환자의 상태를 완전히 파악하지 못할 수 있어 경련 조절 후에도 반복적인 진찰이 중요함을 알 수 있었다.

유기인산 중독을 진단하고, 치료할 때 만일 환자에게서 유기인제 노출 병력을 모르는 경우에도 증상이 있다면 중독의 가능성을 생각하고 치료를 시도해 볼 수 있다. 특히 급성 독성 증상이 의심되는 환자에서는 적극적인 치료를 해야 한다. 환자의 음독 여부가 불분명한 경우 성인은 atropine 1 mg, 소아는 0.01 mg-0.02 mg/kg를 투여하고 이후 항콜린 증상이 소실되면 유기인제 중독임을 확인할 수 있다¹³⁾. 진단이 모호할 경우 적혈구 콜린에스테라제를 측정하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다. 적혈구 콜린에스테라제 검사가 불가능한 병원에서는 혈장 콜린에스테라제 활성을 대신 검사하지만 독성의 중증도와 회복 정도를 잘 반영하지는 못하다고 알려져 있다¹³⁾. 적혈구 콜린에스테라제와 혈장 콜린에스테라제의 활성이 감소한 경우 유기인산 중독을 진단할 수 있는 근거가 되며¹⁴⁾, 이 증례의 환자에서 시행한 검사에서는 적혈구 콜린에스테라제와 혈장 콜린에스테라제의 활성도가 정상 범위보다 낮게 측정되어, atropine의 반응이 있었던 점과 함께 유기인산 중독을 진단할 수 있는 근거가 될 수 있었다.

치료제로는 atropine과 pralidoxime을 투약할 수 있다. Atropine은 무스카린 수용체에 친화성을 가져 아세틸콜린의 결합을 방해하므로 무스카린성 증상에는 효과적이거나 니코틴성 증상에는 효과가 없고, 혈액 뇌 장벽을 통과하여 중추신경계에 작용을 할 수 있다¹⁵⁾. 본 증례 환자는 atropine투여 후 항콜린 증상 및 경련이 호전되었다.

Atropinization은 산동, 피부건조, 빈맥, 분비물 감소와 같은 항무스카린 증상이 나타나는 것으로, 과도한 콜린성 상태에서 벗어나는 것을 뜻하는 용어로 atropine의 효과가 명백해지는 것을 의미한다. Atropine의 용량 및 투여 시간에 대해서는 논란이 있으나 소아에서는 0.01-0.04 mg/kg 의 부하용량을 투여하여 atropinization상태가 발생하면 총 부하용량의 10-20%를 시간당 투여하는 유지용량으로 변경한다.¹³⁾ Pralidoxime은 atropine의 보조적 치료로 사용할 수 있다¹³⁾. 다만 빠르게 주사시 흡인의 위험성 증가로 인한 구토가 발생하거나, 빈맥, 이완기 고혈압이 생길 수 있어 주의해야 하며¹⁵⁾, 신장으로 배설되기 때문에 신부전 환자에서는 용량을 감량해야 한다¹⁶⁾. 본 증례에서도 pralidoxime 주입시 빈맥이 발생하여 투약을 완료하지 못했다.

결론적으로 본 증례는 간질중첩증에서 경련 중단 후에도 환자가 쉽게 회복되지 않는다면 유발 요인을 반복적으로 찾는 것이 매우 중요하며, 그 원인으로 유기인산 중독도 고려해야 한다는 것을 보여주는 사례였다.

요약

경련은 대뇌의 비정상적인 전기 자극으로 인해 발생하는 일시적인 증상 또는 징후로, 선행원인의 유무에 따라 비유발성 경련과 유발성 경련으로 나눌 수 있으며, 유발성 경련의 치료를 위해서는 원인을 파악하는 것이 중요하다. 본 연구에서는 유기인산 중독에 의해 발생한 경련을 주소로 내원한 6세 남아를 보고하고자 한다. 환자는 의식저하와 경련을 주소로 내원하였고 초기에는 간질 지속상태로 판단하여 치료하였으나, 항경련제에 반응이 좋지 않고, 호흡부전이 지속되었다. 내원 3시간 후부터 환자는 콜린성 위기 증상이 나타났고, 이에 atropinization 후 증상의 호전을 보였다. 간질중첩증에서 경련 중단 후에도 환자가 호흡부전이나 의식저하의 증상이 회복되지 않는다면 유발 요인을 찾기 위해 반복적인 신체진찰과 신경학적 평가가 중요할 수 있으며, 최근에 발생률이 감소하였지만, 해결되지 않는 경련의 원인으로는 드문 원인인 유기인산제제 중독도 고려해야 한다는 것을 강조하고자 증례를 보고하는 바이다.

References

- 1) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
- 2) Wanjun C, Rosemarie K, Matthew MZ, Sandra H, Marshaly Y. Seizures in children and adolescents aged 6-17 years - United States, 2010-2014. *Centers for Disease Control and Prevention* 2015;64:1209-14.
- 3) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of

- epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
- 4) Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
 - 5) Loiseau J, Picot MC, Loiseau P. Short-term mortality after a first epileptic seizure : a population-based study. *Epilepsia* 1999;40:1388-92.
 - 6) Rump S, Gidynska T, Galecka E, Antkowiak O, Nawrocka M, Kowalczyk M. Effects of imidazenil, a new benzodiazepine receptor partial agonist, in the treatment of convulsions in organophosphate intoxications. *Neurotox Res* 2000;2:17-22.
 - 7) Slavica V, Dubravko B, Milan J. Acute organophosphate poisoning : 17 years of experience of the National Poison Control Center in Serbia. *Toxicology* 2018;409:73-9.
 - 8) Borowitz SM. Prolonged organophosphate toxicity in a twenty-six-month-old child. *J Pediatr* 1988;112:302-4.
 - 9) Hwang JH, Yang DH, Hong SY. Clinical observation of anticholinesterase - inhibitor insecticides poisoning. *Korean J Med* 1998;55:149-57.
 - 10) Shin KC, Lee KH, Park HJ, Shin CJ, Lee CK, Chung JH, et al. Respiratory failure of acute organophosphate insecticide intoxication. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:363-71.
 - 11) Lee MJ, Park JS, Kwon WY, Eo EK, Oh BJ, Lee SW, et al. Clinical characteristics of acute dichlorvos poisoning in Korea. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:9-15.
 - 12) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-23.
 - 13) Chung SP, Roh HK. Antidote for organophosphate insecticide poisoning: atropine and pralidoxime. *J Korean Med Assoc* 2013;56:1057-66.
 - 14) Rotenberg M, Shefi M, Dany S, Dore I, Tirosh M, Almog S. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta* 1995;234:11-21.
 - 15) Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:597-607.
 - 16) Sidell FR, Groff WA. Intramuscular and intravenous administration of small doses of 2-pyridinium aldoxime methochloride to man. *J Pharm Sci* 1971;60:1224-8.