Paraquat 중독의 임상

전남대학교 의과대학 내과학교실

박 경 옥

Paraquat Lung Disease

Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

서 론

Paraquat(1, 1' dimethyl-4, 4'-bipyridylum chloride)는 농업분야에서 널리 사용되는 비선택성 제초제로서 1955년 개발되어 1958년 영국에서 소개된후 전세계에 보급되었고¹⁾ 우리나라도 1970년대 이후에 사용되기 시작하였다.

Paraquat는 고형제, 과립제(2.5%), 수액제 등으로 되어 있는데 수액제로는 gramoxone (20%), orthoparaquat (29%), orthodual paraquat (42%), aerosol spray (0.44%)가 있으며²⁾, 우리나라에서는 paraquat 24.5%와 계면활성제 및 최토제(催吐劑) 75.5%를 포함한 제제로 gramoxone® 또는 paraco®라는 상품명으로 시판되고 있고 어느 것이라도 소량 복용하면 치명적인 중독을 일으킨다.

Paraquat는 사람과 동물에 중독한 독성작용을 나타내는데 작업중 살포시에 중독되는 경우는 극히 드물고 대부분 자살목적으로 또는 사고에 의한 복용이 가장 많은 중독증이다. 실험동물에서 경구적, 정맥내, 복강내, 피하주사를 통하여서도 중독을 일으킬 수 있고 또한 사람에서는 흡입 또는 점막을 통하여 중독을 초래하였다는 보고도 있다³⁾. 1966년 Bullivant⁴⁾가 2예의 paraquat 중독 사망예를 보고한 이래, 우리나라에서도 많은 중독예가 보고되고 있다⁵⁻⁷⁾.

Paraquat 중독은 초기에 신장, 간장, 심장, 중추신경계, 부신, 골격근, 비장등을 손상시키는 다기관 중독증을 초래하지만 최종적인 표적기관은 폐상으로 진행성 불

가역성 폐섬유증을 유발한다⁸⁾.

따라서 이러한 paraquat 유발성 폐섬유증은 특발성 또는 속발성 폐섬유증의 원인과 병리기전을 연구하는 model로서 이용되고 있으며 본란에서는 paraquat 중독 증에 있어서 주로 폐장에서 관찰되는 병리변화와 기전 그리고 임상상에 대하여 기술하고자 한다.

Paraquat 중독의 임상상

Paraquat 중독의 임상경과는 Fig. 2와 같다. 국소증상은 대개 paraquat 복용 수분 또는 4~8시간후에 나타나는데 입술, 구강점막의 궤양, 식도궤양 또는 천공을 일으키고 최토제가 첨가되어 있는 경우는 복용직후 구토를 하기도 한다.

급성중독반응은 대량복용에(30 mg/kg 혹은 50 ml 이상)에서 나타나며 고도의 전신성 조직파괴에 의한 이상 shock로 24~48시간 이내에 사망하거나, 수일후에 다기관부전증으로 사망한다^{2,9)}. 이러한 증례들은 간, 신장기능의 장애, 폐부종, 심부전 때로는 중추신경계장애에 의한 경련, amylase의 상승, 백혈구수의 증가, 고도의 대사성산혈증을 보이고 범발성혈관내응혈증과 부검예에서는 부신의 응고괴사소견을 보이기도 한다^{9,10)}.

4 mg/kg 이상 복용시 24시간 이내에 급성 신부전증을 나타내며 이는 paraquat 배설에 장애를 초래하여 사망율을 높일 수 있다⁴⁾ 대개 신부전증은 2~6일 이내에 단백뇨와 핏뇨가 나타나고 신세뇨관기능장애에 의한 당뇨, 아미노산뇨, Na, 뇨산, 인산의 분획 배설증가등을 보이지만 때로는 가역적으로 신기능이 회복될 수 있

고^{9,11)} 심근염과 심의막출혈, 부정맥을 동반할 수 있다¹⁰⁾.

그러나 paraquat 중독의 주된 작용은 폐손상이다. 복용후 24~48시간 이내에 폐부종, 폐출혈과 울혈이 발생하는데 이는 폐혈관 장애에 기인한 모세혈관누출이 주요 기전으로 생각되며 성인성호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome, ARDS)의 소견을 정한다⁹⁾. 따라서 본증은 ARDS 원인의 하나로 취급하고 있으며, 1~3일후까지 생존한 환자는 폐섬유증으로 진행된다. 폐섬유증은 때로는 완전히 회복되는 증례도 있으나 대부분 불가역성으로 진행되고 폐포내 폐색성섬유증을 초래하여 고도의 호흡부전을 일으킨다^{11,10)}. 사망은 대개 1~2주 이내에 일어나지만 드물게는 약제복용 6주후에 진행성 폐섬유증과 호흡부전증이 유발될 수 있다¹⁰⁾. 이 시기의 호흡기증상은 기침, 호흡곤란, 노력성 호흡, 호흡수 증가와 심박수 증가를 보이고 중증에는 청색증을 보인다. 포말상의 장액성 객담을 배출하는 폐부종의 증례도 있고 대개 폐하야에서 수포음이 청진된다.

이와 같이 폐부종과 폐출혈의 시기를 넘기고 1~2주간 경과한 증례에서는 간질성폐렴과 폐섬유증에 의한 제한성환기장애로 1회환기량이 저하되고 환자는 심한 호흡

곤란을 나타낸다⁹⁾.

동맥혈가스분석은 폐부종과 폐출혈이 급속히 진행되는 증례에서 PaO₂의 급격한 저하와 과환기에 의한 PaCO₂의 저하를 초래하는 제 1형 호흡부전증을 보이며, A-aDO₂의 확대와 PaO₂의 저하가 지속되면 호흡부전증으로 사망하게 되며 때로는 현저한 대사성 산혈증을 나타내는 경우도 많다⁹⁾. 또한 폐용적의 감소, 폐탄성도의 저하, 폐확산능의 장애도 동반하게 된다¹²⁻¹⁴⁾.

흉부 X-선 소견은 paraquat의 복용량과 기간에 따라 다르지만 대체적으로 복용 2~3일후부터 PaO₂의 감소와 함께 ground glass 음영의 광범위한 폐부종과 간질성폐렴의 소견을 정하고 air bronchogram도 볼 수 있게 된다¹⁸⁾. 2~4주후에는 폐부종과 간질성음영등이 중첩된 선상음영과 폐용적의 부분적축소, 폐섬유증의 소견이 나타나고 때로는 종격동기흉, 기흉, 피하기종과 bullae 형성, 폐용적의 감소등 극심한 폐섬유화변화를 정하게 된다⁹⁾.

Paraquat 중독폐의 병리적 변화

중독후 조기에 shock로 사망한 증례는 폐중량의 변화가 경도이지만 호흡부전증으로 사망한 증례의 폐중량은 증가되어 폐부종과 폐출혈에 의한 wet lung의 소견을 보인다⁹⁾.

대개 복용후 20시간에서 3일에는 폐부종과 폐포내 출혈, 산재성 초자막형성등이 보이고 폐포의 허탈, 폐포격

Fig. 1. Structure of paraquat.

Fig. 2. Clinical progress of paraquat poisoning (modified from Natori et al⁹⁾).

의 비후, 염증성세포침윤, 교원섬유의 증가와 폐포도와 호흡세기관지에 형성된 초자막의 기질화등을 보이는데 이는 급성기에 폐포로 누출되는 혈장성분이 관여하여 초자막을 형성한 다음 초자막의 기질화와 섬유아세포(fibroblast)의 증식을 통하여 폐포내 섬유화를 초래한다⁸⁻¹⁰.

폐섬유증은 두가지 형태로 나타나는데 하나는 폐포상피세포와 폐모세혈관 내피세포기저막으로 경계되는 폐포격에 일어나는 간질성섬유증이고 다음은 폐포기저막의 간격을 통하여 폐포강내로 돌출한 섬유조직괴로 형성되는 폐포내 섬유증으로 구성되며 이들은 섬유아세포와 그의 산생물 특히 type 1 collagen의 축적과 관계가 있다고 한다¹⁵.

Paraquat 중독폐의 병태생리 및 발생기전

Paraquat의 최종적인 표적기관으로 폐가 선택적으로 중독작용을 나타내는 이유로는 1) Paraquat의 비경구적 또는 경구적 투여후 폐조직은 energy의존성과정으로서 paraquat를 섭취하여 혈장농도보다 폐농도가 6~10배로 증가하게 되며¹⁶⁻¹⁸, 2) 폐가 대기의 산소와 가장 가깝게 접할 수 있는 부위에 위치하여 가장 흔히 oxidant

에 의한 손상을 받을 수 있는 표적기관이 될 수 있다는 점이다^{19,20}.

Paraquat 중독의 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 superoxide ion(O_2^-)과 같은 O_2 free radical의 생성과 관계있는 것으로 알려져 있다^{21,22}.

Paraquat는 정상적인 전자전달과정을 우회하여 전자를 O_2 에 전달해 주는 acceptor로 작용하여 다음과 같이 superoxide ion(O_2^-)과 peroxide(O_2^{2-})를 생성한다.

이와 같이 Paraquat의 환원-산화반응(redox cycling)에 의하여 생성된 O_2^- 은 대단히 불안정하고 활성화된 상태로 조직에 직접 손상을 일으킬 수 있으나 모든 조직에 존재하는 superoxide dismutase (SOD)에 의하여 다음과 같이 신속하게 제거된다²¹.

또한 O_2^- 은 환원형 paraquat에 다시 작용하여 peroxide ion (O_2^{2-})을 생성할 수도 있다²³.

생성된 H_2O_2 는 아래와 같은 2차반응으로 진행하여 더욱 강력한 산화제인 hydroxyl radical ($OH\cdot$)을 생성한

Fig. 3. Chest X-Ray findings. A : Film of 3 days after paraquat ingestion in 67 years old female showed massive pulmonary edema. B : Forty-two days' film after poisoning in 27 years old male revealed diffuse interstitial pneumonitis, pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema.

Fig. 4. Sequential diagram of tissue injury in paraquat poisoning and site of antioxidants (modified from Natori et al⁹⁾)

다^{23~25)}.

$Fe^{++} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+++} + OH \cdot + OH^-$ (Fenton 반응)

생리적 상태에서 Haber-Weiss반응은 서서히 일어나지만 trace metal인 iron(Fe^{+++})이 중간전자 acceptor로 작용할 때는 $OH \cdot$ 생성이 신속하게 진행되는 Fenton 반응이 나타난다. 이러한 반응은 호중구가 Fe^{+++} 등을 포함한 단백질 즉 lactoferrin을 분비하기 때문에 염증성변부위에서 현저하게 일어날 수 있다²³⁾.

활성형 O_2 free radical인 O_2^- , H_2O_2 , $OH \cdot$ 등은 DNA의 변성과 sulfhydryl효소의 불활성화를 초래하고 세포막의 polyunsaturated lipid를 산화시켜 lipid hydroperoxide와 lipid free radical을 생성하고 이들은 다시 지질화산화반응을 반복함으로써 세포손상을 계속하게 된다^{24~27)}. 이를 다시 종합하면 paraquat의 redox cycling(환원-산화)반응은 세포내에서 두가지의 손상장해를 나타낸다. 즉 활성형 O_2 radical(O_2^- , H_2O_2 ,

$OH \cdot$)이 생성되어 조직의 고분자물질(macromolecules)에 대하여 고도의 손상을 주고 다음은 세포의 정상 기능을 유지하는데 필수적인 세포환원제(NADPH, 환원형 glutathione)의 소모고갈을 통하여 세포손상을 초래한다^{19,28)}.

Paraquat복용후 폐에 나타난 병변은 조직파괴기와 조직보수기로 구분된다. 일차적인 조직파괴기는 대개 paraquat복용 48시간 이내에 나타나며 이는 paraquat에 의하여 생성된 O_2 free radical이 폐포상피세포인 type I 과 type II 세포에 직접 작용하여 손상을 일으켜 폐포내 출혈, 폐부종, 폐포상피세포 파괴를 급격히 초래하게 되고 이어서 호중구와 폐대식세포와의 상호작용으로 폐포염을 유발하게 된다^{19,31,32)}. 이차적인 조직보수기는 광범위한 폐섬유증으로 특징지어지며 폐섬유증은 심한 저산소혈증으로 사망을 초래하는 원인이 된다^{29,30)}.

Schoenberger등¹⁵⁾과 Hampson등⁸⁾은 동물실험에서 paraquat에 의한 폐포염은 폐섬유증에 선행되어 일어나고 호중구와 폐포대식세포로 구성되어 폐포대식세포는 호중구에 대한 화학주성인자를 유리하여 호중구를 활성화

화시키고 또한 fibronectin과 섬유아세포에 대한 growth factor를 유리하여 섬유아세포의 증식을 촉진활성화 시키며 이와같이 paraquat의 직접적인 세포독성작용과 활성화된 폐포대식세포와 호중구에 의한 폐포염이 폐실질손상과 폐섬유증의 발생기전과 관련있다고 하였다.

치 료

사고에 의한 paraquat 복용 환자의 치사율은 33~50%로 보고되고 있으나³³⁾ 우리나라에서는 필자의 경험예와 다른 보고자들^{5~7)}에서도 90% 이상을 상회하고 있으며, 또 paraquat 중독증의 사망원인은 30%가 shock로, 60%가 paraquat폐질환에 의한 호흡부전증이기 때문에⁹⁾ 초기증상이 경미하더라도 폐부종, 폐출혈에 이어 초자막형성 폐포내 섬유화를 동반한 간질성폐렴과 폐섬유증을 예견하여 적극적인 구급요법을 시행하여야 한다.

Paraquat중독의 치료원칙은 다음과 같다. paraquat의 흡수를 예방하기 위하여 위세척, 설사제를 투여하고 bentonite, Fuller's earth(30% 용액으로 300 g) 등 흡수제를 투여한다. 흡수된 paraquat의 배설을 촉진시키기 위하여 생리적식염수와 mannitol을 이용한 강제이뇨, direct hemoperfusion, 혈액투석이 유효하지만 복막투석에 대하여는 아직 논란이 많다^{9,10)}. 흡수된 paraquat의 조직독성작용을 완화 또는 예방하기 위하여는 실내공기 또는 저농도 산소호흡(10~20% O₂)으로 치료적 저산소혈증(PaO₂ 40~60 mmHg)을 주의깊게 유지하여 산소독성을 피하고, 그 이외에 부신피질 hormone, 면역억제제, dextro-propranolol, antioxidant인 superoxide dismutase, vitamin-E (100~4,000 mg/day), glutathione의 사용도 실험적으로 시도되고 있다^{9,10,25)}. 최근 Talbot등³⁴⁾은 dexamethasone과 전폐야의 X-선 조사치료에 반응한 예를 보고하고 있으며, 복합기관부전을 동반하지 않은 환자에서는 폐이식술^{10,29)}이 장래에는 가능성 있는 치료방법으로 고려할 수 있다. 상술한 치료에도 불구하고 아직도 효과적인 치료방법이 개발되어 있지 않고 치사율이 높기 때문에 앞으로 antioxidant등 조직손상을 극소화할 수 있는 치료제에 관한 연구가 시급하다고 할 수 있다.

결 론

Paraquat 중독은 폐가 조직손상의 최종적인 표적기관이며, Paraquat에 의하여 생성된 O₂ free radical이 폐실질세포에 직접손상을 일으켜 폐포상피세포를 급격히 파괴함과 아울러 폐포내 출혈과 폐부종을 일으키며 이어서 호중구, 폐포대식세포에 의한 폐포염을 초래하고 섬유아세포증식과 collagen축적으로 종국에는 폐섬유증을 유발하는 것으로 요약할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Copland GM, Kolin A, Shulman HS: Fatal pulmonary intra-alveolar fibrosis after paraquat ingestion. *N Engl J Med* **291**:290, 1974
- 2) Dearden LC, Fairshier RD, McRae DM: Pulmonary ultrastructure of the late aspect of human paraquat poisoning. *Am J Pathol* **93**:667, 1978
- 3) Popenoe D: Effects of paraquat aerosol on mouse lung. *Arch Pathol Lab Med* **103**:331, 1979
- 4) Bullivant CM: Accidental poisoning by paraquat: report of two cases in man. *Br Med J* **5495**:1272, 1966
- 5) 양용길, 노성갑, 이광훈, 김정진, 신계철, 노재경, 최경훈, 한지숙: Paraquat (Gramoxone®) 중독환자의 임상적 관찰. *대한내과학회잡지* **25**:1229, 1982
- 6) 문재선, 김만우, 홍찬표, 성변현, 송현근, 오현관: Paraquat 중독증의 임상적 고찰. *대한내과학회잡지* **25**:509, 1982
- 7) 김기식, 신현구, 현성택, 김약호, 이정규, 박승국: Gramoxone-Hcl® (paraquat) 중독환자 13예에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회잡지* **26**:292, 1983
- 8) Hampson ECGM, Pond SM: Ultrastructure of canine lung during the proliferative phase of paraquat toxicity. *Br J Exp Path* **69**:57, 1988
- 9) 名取 博, 野村直弘, 加藤誠也, 大道光秀: Paraquat 中毒症の 肺病變. *呼吸* **5**:389, 1986
- 10) Winchester JF: Paraquat and diquat herbicides. In: Harddad LM, Winchester JF, eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. p 716, Philadelphia, WB Saunders Co, 1983
- 11) Vaziri ND, Ness RL, Fairshier RD, Smith WR, Rosen SM: Nephrotoxicity of paraquat in man. *Arch Intern Med* **139**:172, 1979
- 12) Matthew H, Logan A, Woodruff MFA, Beard B: Paraquat poisoning. Lung transplantation. *Br Med*

- J 3:759, 1968
- 13) Gardiner AJS: Pulmonary oedema in paraquat poisoning. *Thorax* **27**:132, 1972
 - 14) Fisher HK, Humphries M, Bails R: Paraquat poisoning. Recovery from renal and pulmonary damage. *Ann Intern Med* **75**:731, 1971
 - 15) Schoenberger CI, Rennard SI, Bitterman PB, Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG: Paraquat-induced pulmonary fibrosis. Role of the alveolitis in modulating the development of fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **129**:168, 1984
 - 16) Ilett KF, Stripp B, Menard RH, Reid WD, Gillette JR: Studies on the mechanism of the lung toxicity of paraquat. Comparison of tissue distribution and some biochemical parameters in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* **28**:216, 1974
 - 17) Rose MS, Smith LL, Wyatt I: Evidence for energy-dependent accumulation of paraquat into rat lung. *Nature* **252**:315, 1974
 - 18) Rose JH, Krieger RI: Structure-activity relationship of acute uptake of paraquat into rat lungs as influenced by 4, 4'-bipyridyls. *Toxicol Appl Pharmacol* **41**:134, 1977
 - 19) Skillrud DM, Martin WJ II: Paraquat-induced injury of type II alveolar cells. An in vitro model of oxidant injury. *Am Rev Respir Dis* **129**:995, 1984
 - 20) Martin WJ II: Nitrofurantoin. Evidence for oxidant injury of lung parenchymal cells. *Am Rev Respir Dis* **127**:482, 1983
 - 21) Auto AP: Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life Sci* **14**:1309, 1974
 - 22) Gage JC: The action of paraquat and diquat on the respiration of liver cell fraction. *Biochem J* **109**:757, 1968
 - 23) Kuhn C III: Mechanisms of lung injury. in: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. p 281, Philadelphia, WB Saunders Co, 1988
 - 24) Conning DM, Fletcher K, Swan AAB: Paraquat and related bipyridyls. *Br Med Bull* **25**:245, 1969
 - 25) Fairshter RD, Wilson AF: Paraquat poisoning, manifestations and therapy. *Am J Med* **59**:751, 1975
 - 26) Yasaka T, Ohya I, Matsumoto J, Shiramizu Y, Sasaguri Y: Acceleration of lipid peroxidation in human paraquat poisoning. *Arch Intern Med* **141**:1169, 1981
 - 27) Frank L, Massaro D: Oxygen toxicity. *Am J Med* **69**:117, 1980
 - 28) McCord JM, Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* **89**:122, 1978
 - 29) Jenkinson SG: Free radical effects on lung metabolism. *Clin Chest Med* **10**:37, 1989
 - 30) Waddell WJ, Marlowe C: Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **56**:127, 1980
 - 31) Greenberg DB, Reiser KM, Last JA: Correlation of biochemical and morphologic manifestations of acute pulmonary fibrosis in rats administered paraquat. *Chest* **74**:421, 1978
 - 32) Butler C: Pulmonary interstitial fibrosis from paraquat in the hamster. *Arch Pathol* **99**:503, 1975
 - 33) Paraquat poisoning. *Lancet* **2**:1018, 1971
 - 34) Talbot AR, Barnes MR, Ting RS: Early radiotherapy in the treatment of paraquat poisoning. *Br J Radiol* **61**:405, 1988