

글루포시네이트암모늄(glufosinate ammonium, BASTA[®]) 중독 후 발생한 뇌병증

건양대학교 의과대학 신경과학교실

김재환 유인우 김용덕 나상준 이기욱 윤보라

Encephalopathy After Glufosinate Ammonium Intoxication

Jae-Hwan Kim, MD, Inwoo Yu, MD, Yong-Duk Kim, MD, Sang-Jun Na, MD, Kee Ook Lee, MD, Bora Yoon, MD

Department of Neurology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Glufosinate ammonium is the active ingredient in broad-spectrum contact herbicides such as BASTA[®] that inhibits the activity of glutamine synthetase, which is necessary for the production of the amino acid glutamine and for ammonia detoxification. Complications of glufosinate ammonium intoxication include gastrointestinal symptoms, loss of consciousness, convulsions, memory impairment, respiratory failure, and cardiovascular instability. We report herein a case of encephalopathy and reversible signal changes in the splenium of the corpus callosum, the bilateral corticospinal tracts, the hippocampi, and the cerebellar peduncles as seen in diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluid-attenuated inversion recovery images following BASTA[®] intoxication.

J Korean Neurol Assoc 32(2):113-116, 2014

Key Words: Glufosinate ammonium, Encephalopathy, Intoxication

글루포시네이트암모늄(glufosinate ammonium, GLA)은 식물체 내에서 글루타민합성효소(glutamine synthetase)를 억제하여 암모니아 대사를 저해하고 암모니아를 고농도로 생성하여 광합성 과정을 차단하여 제초제 기능을 한다. 특히 암모니아를 고정하는 글루탐산(glutamate)을 합성하는 과정이 차단되므로 고등 식물에서는 암모니아가 축적되어 살초작용이 나타난다.^{1,2} 글루포시네이트암모늄을 주성분으로 하는 BASTA[®]는 1984년 일본에서 개발되어 제초제로 사용되어 왔으며 1994년부터 우리나라에서도 현재까지 사용되고 있다. 1989년 일본에서 최초의 글루포시네이트암모늄 중독환자가 보고되었으며, 국내에서는 1998년 글루포시네이트암모늄 중독 환자가 처음 보고된 이래로 꾸준히 중독 환자가 있어 왔고 중독 후 치사율이 26% 정도로 알려져 있다.³ 급성중독증상으로는 의식변화, 경련, 기억상실, 호흡저하, 발열, 난치저혈압이 있으며 중독 이후 해마, 뇌의 외측

백질, 일차체성감각피질에 허혈병변이 보고된 사례가 있었다.^{1,4} 저자들은 최근 글루포시네이트암모늄 음독 후 발생한 뇌병증 환자 1예를 경험하였기에 증상과 뇌 자기공명영상 결과를 보고하고자 한다.

증례

55세 여자가 내원 5시간 전 글루포시네이트암모늄 300 cc를 복용 후 119를 통해 근처 병원으로 이송되었다. 당시 의식은 명료하였고 기타 신경계 증상은 없었다. 활성탄과 위세척을 받은 후 본원으로 전원되었고 당시 의식은 혼미하였으며 내과로 입원하였다. 우울증 과거력이 있으며 그 외 다른 내과병력은 없었다. 초기 활력증후는 혈압 130/60 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡 12회/분, 체온 36.4℃로 안정적이었다. 일반혈액검사, 일반화학검사와 소변검사는 정상이었으며 동맥혈검사상에서 pH 7.356, pCO₂ 35.0 mmHg, pO₂ 70.1 mmHg, HCO₃ 20.0 mmol/L, 염기과잉(base excess) -5.3 mmol/L, 음이온 차이(anion gap) 12.6으로 저산소증이 의심되는 결과는 없었다.

입원 당일, 착란을 보였으며 호흡저하가 발생하여 기관내 삽관을 하였다. 입원 2일째 혈액검사상에서 암모니아(NH₃) 수

Received December 5, 2013 Revised January 9, 2014

Accepted January 9, 2014

* Bora Yoon, MD

Department of Neurology, Konyang University College of Medicine,

158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea

Tel: +82-42-600-9156 Fax: +82-42-545-0050

E-mail: boradori3@kyuh.ac.kr

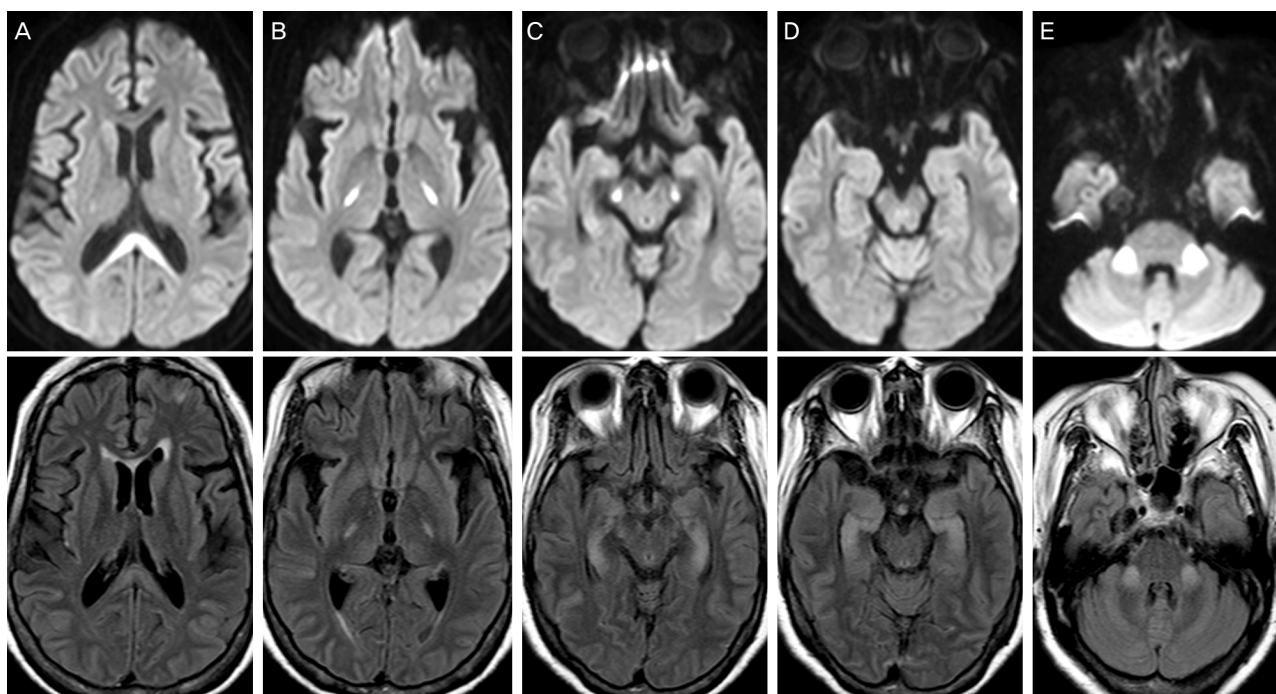


Figure 1. Brain magnetic resonance imaging of the patient on 6th day of admission. High signal intensities were demonstrated in splenium of corpus callosum (A), bilateral posterior limbs of internal capsule (corticospinal tract) (B), bilateral cerebral peduncles of midbrain (C), bilateral hippocampi (D), and bilateral cerebellar peduncles (E) on diffusion weighted (upper figures) and FLAIR images (lower figures).

치가 180 $\mu\text{g/dL}$ 로 상승되었으며 20초 정도의 전신강직간대발작(generalized tonic-clonic seizure)이 2차례 발생하여 신경과로 협진 의뢰되었다. 당시 신경계 진찰에서 의식은 혼미하였고 언어지시에는 눈을 뜨고 감는 정도만 가능하였으며 편마비, 비대칭심부건반사, 병적과다반사는 관찰되지 않았다. 입원 2일째부터 혈액투석을 시행하였으며 이후로 의식은 명료한 상태로 호전되었으나 인지기능에서는 언어지시에 2단계까지 수행하였고 원활한 대화는 불가능하였다. 입원 4일째 시행한 신경계 진찰에서 의식은 명료하였고 근력은 양쪽에서 대칭이었으며 양쪽 바빈스키징후와 양쪽 무릎, 발목에서 심부건반사가 항진되었다. 입원 6일째 자기공명영상상을 촬영하였고 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)과 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)에서 양쪽 속섬유막(internal capsule)을 포함한 피질척수로, 소뇌각, 대뇌각, 뇌량 팽대, 양쪽 해마에서 비교적 대칭적으로 고강도신호가 관찰되었다(Fig. 1). 입원 9일째 시행한 뇌파검사에서는 뇌전증모양방전은 없었고 지속성 파가 전반적으로 나타났다. 입원 15일째, 삼관제거를 하였으며 의식은 계속 명료하였으나 지남력이 저하되었고, 오른쪽 바빈스키징후와 오른쪽 무릎과 발목의 심부건반사가 항진되었다. 입원 1달째, 의식은 명료하였으며 언어지시에 3단계까지 수행 가능하였고 대화를 이해하는 데에는 큰 지장이 없었으나 심한

구움장애와 발생장애를 보였다. 편측 근력저하는 없었으며 오른쪽으로 바빈스키징후와 무릎, 발목의 심부건반사항진은 계속 나타났다. 입원 1달째에 뇌자기공명영상을 다시 촬영하였으며 이전에 확산강조영상, 액체감쇠역전회복영상에서 보였던 병변의 고강도신호는 사라졌고 액체감쇠역전회복영상에서 해마의 고강도신호만 의심되어 전체적으로 호전되었다(Fig. 2).

고 찰

글루포시네이트암모늄이 인간에서 증상을 유발시키는 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 글루포시네이트암모늄이 글루탐산과 구조적으로 유사하여 글루탐산수용체를 과도하게 자극하여 흥분독성(excitotoxicity)으로 세포가 손상된다고 추정한다.⁵ 글루탐산은 중추신경계의 주요 흥분신경전달물질로 뇌조직 내에 높은 농도로 존재하거나 지속적으로 신경세포에 노출되면 신경세포 변성이나 세포사가 일어난다.² 따라서 글루포시네이트암모늄은 글루탐산의 구조유사체이기 때문에 이에 중독되면 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체가 과도하게 자극되어 흥분독성에 의한 세포손상이 일어나게 되고, 흥분아미노산 수용체가 포함되어 있는 해마에 손상이 생겨 기억상실이 나타날 수 있다.¹ 또한 글루포시네이트암모늄 중독 후 콜린에스테라

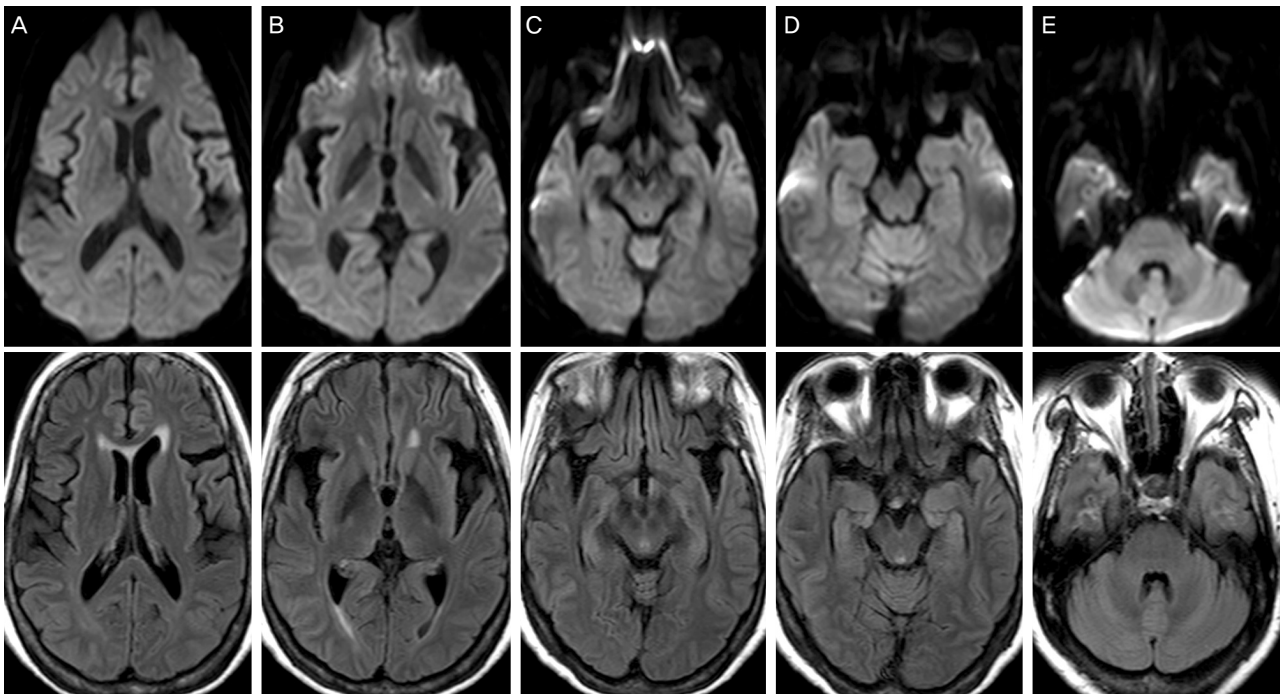


Figure 2. Brain magnetic resonance imaging of the patient after 1 month of admission. Compared with Fig. 1, brain lesions previously noted as high signal intensities improved in follow-up diffusion weighted (upper figures) and FLAIR images(lower figures). (A-E) represent the same level of images as previously mentioned in Figure 1. Splenium of corpus callosum (A), posterior limb of internal capsule (corticospinal tract) (B), cerebral peduncle of midbrain (C), hippocampus (D), and cerebellar peduncle (E).

제(cholinesterase) 수치가 낮아졌는데 이는 유기인제 중독과 유사하게 글루포시네이트암모늄 중독이 콜린에스테라제억제제(cholinesterase inhibitor)에 중요한 영향을 끼칠 수 있음을 시사하였다.² 뿐만 아니라 글루포시네이트암모늄의 다른 주요성분인 계면활성제는 혈관 투과성에 영향을 주어 전신부종, 심기능저하, 저혈압을 일으키고 쇼크, 순환부전을 야기할 수 있으며, 혈액뇌장벽 통과가 어려운 글루포시네이트암모늄의 혈액뇌장벽 투과성을 증가시켜 투과율이 25-30% 정도 증가하여 독성이 더 심해질 수 있다.² 글루포시네이트암모늄은 신장을 통해 배설되며 분포용적은 1.4 L/Kg, 반감기는 9.6시간으로 알려져 있고 일반적으로는 4-34시간 후 신경계증상이 발생하고 24-48시간에 걸쳐 증상이 악화된다.⁶ 본 환자에서도 글루포시네이트암모늄을 마신 뒤 5시간 후 증상이 발생한 점은 위의 약물역동기전과 일치하였다. 글루포시네이트암모늄에 의한 임상증상은 크게 초기에 나타나는 소화기증상과 이후에 나타나는 혈압감소 같은 순환계증상 및 신경계증상으로 나눌 수 있다. 소화기계증상은 계면활성제에 의해 점막이 자극되어 나타나는 것으로 생각하며 발열, 호흡저하 같은 순환계 증상이 발생할 수 있다. 신경계증상으로는 의식변화, 경련, 기억상실 등이 있으며 글루포시네이트암모늄에 의해 발생하는 경련은 뇌전증지속상태로 이어질 수

있으나 완전한 회복을 보이는 경우도 보고된 바 있다.⁷ 본 증례의 경우에도 호흡저하, 의식변화, 경련이 글루포시네이트암모늄 중독 증상으로 나타났다고 생각하며 경련은 뇌전증지속상태로 진행하지 않고 초기발생 이후 회복되었다.

지금까지 글루포시네이트암모늄 음독 후 뇌영상에 대한 연구는 적었으며 보고된 증례도 대부분 해마에 이상신호가 있었으며, 글루포시네이트암모늄 중독이 뇌의 별아교세포에 구조변화를 일으켜 해마에 영향을 준 것으로 추정하였다.^{1,8} 그외 Moussa 등이 뇌실 확장과 선조체의 퇴행변화를 보고한 적 있으나,⁴ 본 증례처럼 양쪽 해마의 이상신호뿐만 아니라 양쪽 속삭유막을 포함한 피질척수로, 소뇌각, 대뇌각, 뇌량 땀대에도 이상신호가 나타난 경우는 아직 없었다. 양쪽 바빈스키징후와 양쪽으로 항진된 심부전반사소견은 양쪽 피질척수로에 보인 이상신호와 잘 일치하는 신경계 증상이다. 1달 뒤 재촬영한 뇌자기공명영상에서는 처음에 보였던 이상신호가 사라졌다는 점을 감안할 때 글루포시네이트암모늄 중독에 의한 뇌병변이 비교적 가역변화일 가능성이 높다고 생각하지만 환자의 증상이 완전히 회복되지는 않았고 해마의 고강도신호가 약간 남아있어서 비가역 후유증이 남을 가능성도 배제할 수는 없었다.

본 증례는 글루포시네이트암모늄 음독 후 양쪽 해마와 양쪽

속섬유막을 포함한 피질척수로, 소뇌각, 대뇌각, 뇌량 팽대에 이상신호가 발생한 뇌병증의 첫 국내 보고이며 글루포시네이트 암모늄 중독으로 인한 손상에 취약한 뇌 조물에는 해마뿐만 아니라 백질로(white matter tracts)도 포함될 수 있음을 시사한다. 또한 글루포시네이트암모늄 중독이 뇌의 여러 구조에 가역적인 뇌병증을 일으킬 수 있으며 비가역 후유장애를 남길 수도 있음을 보여주는 증례이다. 따라서 글루포시네이트암모늄에 중독된 경우 뇌영상을 이용한 뇌병변 평가가 예후 예측에 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. Park HY, Lee PH, Shin DH, Kim GW. Anterograde amnesia with hippocampal lesions following glufosinate intoxication. *Neurology* 2006; 67:914-915.
2. Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:35-39.
3. Hwang IW, Jeong TO, Jin YH, Lee JB. Clinical aspects and management of a herbicide containing glufosinate ammonium and surfactant. *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:75-79.
4. Meme S, Calas AG, Montecot C, Richard O, Gautier H, Gefflaut T, et al. MRI Characterization of structural mouse brain changes in response to chronic exposure to the glufosinate ammonium herbicide. *Toxicol Sci* 2009;111:321-330.
5. 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;304:123-125.
6. 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;18:305-308.
7. Wi DH, Chang H. Treatment of status epilepticus following glufosinate ammonium intoxication. *J Korean Epilep Soc* 2007;11:113-115.
8. Calas AG, Richard O, Meme S, Beloeil JC, Doan BT, Gefflaut T, et al. Chronic exposure to glufosinate-ammonium induces spatial memory impairments, hippocampal MRI modifications and glutamine synthetase activation in mice. *Neurotoxicology* 2008;29:740-747.