

Paraquat 중독 환자에서 전폐 방사선치료의 효과

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실

이창걸 · 김귀언 · 서창옥

= Abstract =

Early Pulmonary Irradiation in Paraquat(Gramoxone®) Poisoning

Chang Geol Lee, M.D., Gwi Eon Kim, M.D. and Chang Ok Suh, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To evaluate whether the early pulmonary irradiation can prevent or decrease the pulmonary damage and contribute to improve ultimate survival in paraquat lung.

Materials and Methods : From Jun. 1987 to Aug. 1993, thirty patients with paraquat poisoning were evaluated. Fourteen of these patients were received pulmonary irradiation(RT). All of the patients were managed with aggressive supportive treatment such as gastric lavage, forced diuresis, antioxidant agents and antifibrosis agents. Ingested amounts of paraquat were estimated into three groups(A: minimal <about 5cc, B: mouthful 5-50cc, C: large >50cc). Pulmonary irradiation was started within 24 hours after admission(from day 1 to day 11 after ingestion of paraquat). Both whole lungs were irradiated with AP/PA parallel opposing fields using Co-60 teletherapy machine. A total of 10Gy(2Gy/fr. x 5days) was delivered without correction of lung density.

Results : In group A, all patients were alive regardless of pulmonary irradiation and in group C, all of the patients were died due to multi-organ failure, especially pulmonary fibrosis regardless of pulmonary irradiation. However, in group B, six of 7 patients(86%) with no RT were died due to respiratory failure, but 4 of 8 patients with RT were alive and 4 of 5 patients who were received pulmonary irradiation within 4 days after ingestion of paraquat were all alive though radiological pulmonary change. One patient who refused RT after 2Gy died due to pulmonary fibrosis. All 3 patients who were received pulmonary irradiation after 4 days after ingestion were died due to pulmonary fibrosis in spite of recovery from renal and hepatic toxicity

Conclusion : It is difficult to find out the effect of pulmonary irradiation on the course of the paraquat lung because the precise plasma and urine paraquat concentration were not available between control and irradiation groups. But early pulmonary irradiation within 4 days after paraquat poisoning with aggressive supportive treatment appears to decrease pulmonary toxicity and contribute survival in patients with mouthful ingestion of paraquat

who are destined to have reversible renal and hepatic damage but irreversible pulmonary toxicity.

Key Words : Paraquat poisoning, Pulmonary irradiation

서 론

체초제로 사용되는 paraquat(상품명:Gramoxone®)는 10cc미만의 소량복용으로 사망이 가능하여 자살목적 혹은 사고로 복용한 후 응급실로 내원하게 되는데 신장, 간장 그리고 궁극적으로 폐에 대한 독성으로 사망을 초래하게 된다^{1,2)}. Paraquat중독의 치료는 첫째 위장관에서 흡수방지 및 배설을 위해 위장세척 및 Fuller's earth, bentonite 혹은 활성탄을 투여하고 둘째 흡수된 혈중 paraquat의 배설을 촉진시키기 위해 강제이뇨, 복막투석, 혈액투석 그리고 hemoperfusion 등의 방법등이 이용되고 셋째 paraquat의 조직에 대한 독성을 줄이기 위한 방법으로는 폐독성을 줄이기 위해 저산소요법을 시도하며 antioxidant로 vitamin C, E 그리고 antifibrosis제재로 prednisolone, cytoxan 등의 약제가 이용되고 있다³⁾. 이러한 적극적인 치료방법으로 신장 및 간장에 대한 독성은 가역적으로 회복이 가능하나 폐에 대한 독성은 가장 치명적으로 초기에 폐부종, 폐출혈등의 성인형호흡곤란 증후군의 양상을 보이며 더욱 진행하면 폐섬유화를 초래하여 궁극적으로 사망하게 된다⁴⁾. 1984년 Webb등이 폐부종이 진행되는 paraquat 중독환자에서 전폐 방사선치료를 시행, 폐섬유화로의 진행을 억제하여 생존시킨 예를 보고한 이래 전폐 방사선치료가 paraquat에 의한 폐독성을 방지할 수 있는 가에 대한 연구가 시도되었지만 대부분 다량을 복용한 환자들에서 시행한 그 결과는 만족스럽지 못하였다^{4, 27, 28)}. 그러나 1987년 Talbot등은 전폐 방사선치료를 섬유아세포들의 증식이 시작되는 48시간 이내에 시행하여 생존한 예를 보고하였는데 과거의 방사선치료의 저조한 결과는 X-선상에서 변화가 온 시점에서 시행되어 진행중인 폐섬유화를 막지 못하였다고 하면서 조기 전폐방사선치료(whole lung irradiation)를 주장하였다⁵⁾. 이에 저자들은 연세의대 치료방사선과에서 paraquat 중독으로 전폐 방사선치료를 시행하였던 환자들을 후향적으로 분석하여 폐섬유화 예방에 대한 효과 및 궁극적으로 생존율 향상에 기여하였는지 보고자 하였다.

대상 및 방법

1987년 6월 부터 1993년 8월 까지 5년 3개월간 paraquat 중독으로 연세의료원에서 치료받은 환자 30명을 대상으로 후향적인 분석을 하였다. 환자들의 특성을 보면 남녀비가 12 : 18 이었고 연령은 3-76세까지 분포하였는데 호발연령층은 20-30세 사이였다. 음독의 동기는 우발적인 사고로 인한 경우가 8예 그리고 자살 목적이 22예로 자살목적이 많았다. Paraquat 음독 용량은 정확한 혈중 혹은 뇨중 농도를 측정하지 못해 부정확하였지만 환자 및 보호자의 진술을 토대로 추정한 양을 크게 세 군으로 나누면, 첫째 약 5cc이하(한모금 이하)의 소량을 복용한 군 7예, 둘째 약 5-50cc(한모금)의 양을 복용한 군 15예 그리고 셋째 50cc이상의 과량을 복용한 군 8예였다. 이 중 14예에서는 치료방사선과로 의뢰되어 전폐방사선치료를 시행하였고 음독양에 따른 환자분포상 대조군과 차이는 없었다(Table 1).

응급실에 내원하여 paraquat중독이 확인된 경우 치료는 일단 위장관세척 및 Fuller's earth를 복용케하여 흡수방지 및 배설을 촉진시키고, 다음 흡수된 혈중 paraquat의 배설을 촉진시키기 위해 강제이뇨를 시키고, 필요현상이 나타날 때에는 복막투석을 실시하였다. 마지막으로 paraquat의 조직에 대한 독성을 줄이기 위해, 특히 폐독성을 줄이기위해 저산소요법을 실시하여 폐부종, 폐출혈 그리고 폐섬유화등의 폐독성이 나

Table 1. Patients Characteristics

	No RT	RT
Number	16	14
Sex(M:F)	6:10	6:8
Age(year)		
Range	3-76	17-55
Peak	20-30	20-30
Motive		
Accidental	3	5
Suicidal	13	9
Ingested Amount		
Minimal(about<5cc)	4	3
Mouthful(5-50cc)	7	8
Large(>50cc)	5	3

(Jun. 1987-Aug. 1993)

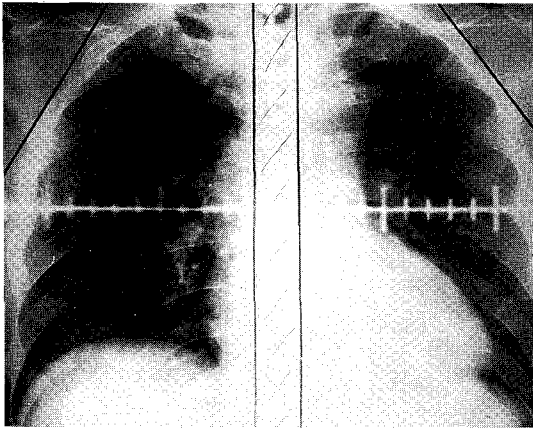


Fig. 1. Treatment field for whole lung irradiation in paraquat poisoning.

타난다 하더라도 동맥혈 산소분압이 60mmHg이하로 저하되지 않는 한 산소요법은 시행하지 않았고 antioxidant로 vitamin C, E 그리고 antifibrosis제제로 prednisolone, cytoxan 등의 약제를 투여하였다.

방사선치료는 응급실에 내원한 날로부터 가능한 24 시간 이내에 시행되도록 하였는데(1일-11일) 약물복용 후 2일 이내에 시행받은 경우가 6예로 가장 많았고, 다음 3-4일째 4예 그리고 5일 이후가 4예였다. 치료의 범위는 전폐가 모두 포함되도록 하여 Co-60 teletherapy장비를 이용하였고 방사선량은 하루 2Gy씩 5회에 걸쳐 총 10Gy를 폐필도의 보상없이 전후 2문 대향 조사하였다(Fig. 1). 3예에서 전폐방사선치료 도중 중단하였는데 치료거절 1예(2Gy) 그리고 사망 2예(2Gy, 6Gy)등의 이유였다.

생존 여부에 대한 추적 조사는 전예에서 가능하여 100%의 추적율을 보였다.

결 과

1. 소량(5cc미만)을 복용한 군(Table 2)

전체 7예중 신독성이 1예 그리고 경미한 폐부종이 2예에서 발생하였으나 전원이 방사선치료와 무관하게 생존하였다. 전폐방사선을 시행하지 않은 대조군에서는 4예중 2예에서 경미한 폐부종이 나타났으나 전폐 방사선치료군에서는 폐에 대한 독성은 관찰되지 않았고 paraquat복용에서 전폐 방사선치료까지의 기간도 3일, 4일, 5일로 다양하였으나 결과에 별다른 영향을 미치지 못하였으며 10Gy/5fr/1주의 방사선량은 특별한 후유증없이 안전하게 조사될 수 있음을 알 수 있었다.

Table 2. Organ Toxicities in Patients with Minimal Ingestion

	No RT(N=4)	RT(N=3)	Total(N=7)
Renal toxicity	1(25)	0	1(14)
Toxic hepatitis	0	0	0
Pulmonary edema (mild)	2(50)	0	2(29)

() : %

Table 3. Organ Toxicities in Patients with Mouthful Ingestion

	No RT(N=7)	RT(N=8)	Total(N=15)
Acute renal failure	7(100)	6(75)	13(87)
Toxic hepatitis	7(71)	5(63)	10(67)
Pulmonary toxicity	7(100)	8(100)	15(100)

() : %

Table 4. Recovery from Organ Toxicities in Patients with Mouthful Ingestion

Organ	No RT	RT	Total
Kidney	5/7(71)	5/6(83)	10/13(77)
Liver	4/5(80)	4/5(80)	8/10(80)
Lung	1/7(14)	4/8(50)	5/15(33)

() : %

2. 한모금(5-50cc)을 복용한 군(Table 3, 4)

급성 신부전이 13예(87%), 독성간염이 10예(67%)에서 나타났고 폐독성은 전예(100%)에서 발생하였다. 그러나 paraquat를 배설시키기 위한 적극적인 치료로 신부전의 77%가 회복되었고 독성간염의 80%가 회복되었다. 그러나 폐독성은 15예중 5예(33%)에서만 회복되었는데 대조군(Fig. 2)에서는 7예중 1예(14%)에서만 회복된 반면 전폐방사선치료군에서는 8예중 4예(50%)에서 회복되어 대조를 보였다($p > 0.05$). 음독후 방사선치료까지의 시간에 따른 호흡부전의 회복을 보면 4일 이내에 방사선치료를 시행한 경우(Fig. 3) 5예중 4예(80%)에서 회복된 반면 5일 이후에 치료한 경우 3예 전원이 호흡부전으로 사망하여 차이를 보였다($p > 0.05$). 음독 2일째 방사선치료를 시행한 1예는 2Gy 조사후 치료를 거절하고 퇴원하였던 예임을 감안하면 4일 이내 방사선치료군은 4예 전원(100%)이 폐부종 및 섬유화가 흉부X-선상에서 관찰되었음에도 더이상 진행되지 않고 호흡부전에서 회복되어 생존함으로써 조기 전폐방사선치료가 효과적이었음을 알 수 있었다 (Table 5, 7).

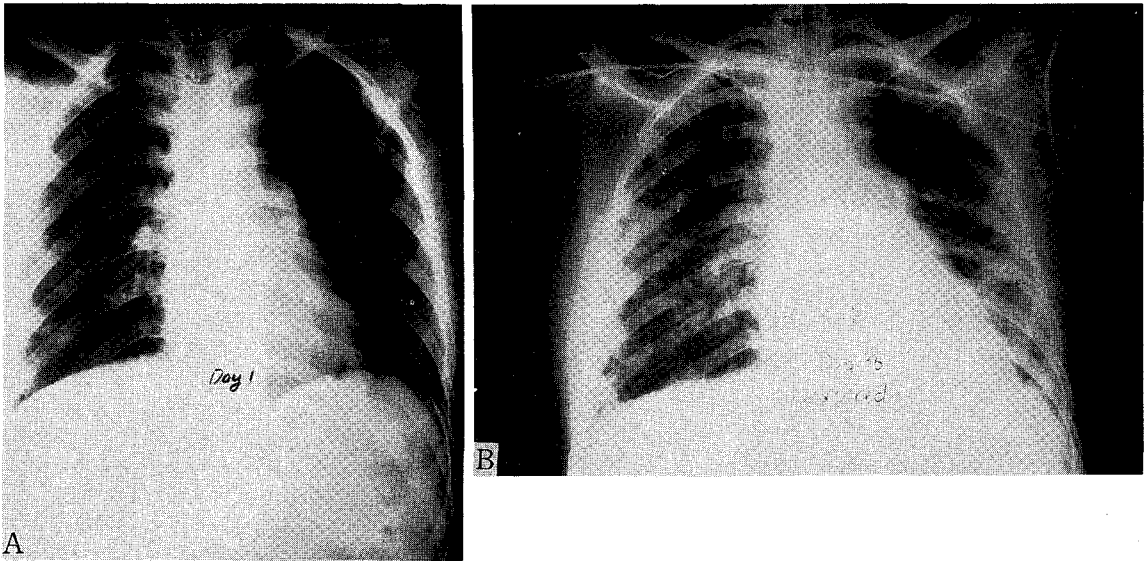


Fig. 2. Chest x-ray findings for paraquat poisoning without pulmonary irradiation; A 21 year old woman had ingested a mouthful of Gramoxone® with suicidal attempt. Initial chest x-ray on day 1 (A) showed no definite parenchymal lesion. But she died due to progressive pulmonary fibrosis on hospital day 36 (B). Laboratory finding were as follows.

	BUN	Cr	SGOT/PT	PaO2
HD1	18	0.8	45/ 20	100
HD3	60	3.0	139/ 42	90
HD6	62	3.4	282/590	67
HD12	53	2.9	40/ 15	58
HD24	33	1.0	25/ 13	52
HD35	19	0.5		31

Table 5. Incidence of Respiratory Failure by Time to RT

Amount	1-2day	3-4day	>4day
Minimal		0/2(0)	0/1(0)
Mouthful	1/3(33)	0/2(0)	3 [#] /3(100)
Large	3/3(100)		

*:2 patients received incomplete dose due to discharge against advise after 2Gy.

#:A patient received 6Gy due to death during treatment.

(): %

3. 과량(50cc이상)을 복용한 군(Table 6)

전체 8예중 7예(88%)에서 급성신부전이 발생하였고 7예(88%)에서 독성간염 그리고 전 예(100%)에서 폐독성이 나타났다. 7예에서 폐섬유화가 진행되어 호흡부전으로 사망하였고 1예에서는 식도파열로 사망하였다. 결국 전예에서 전폐방사선치료와 관계없이 사망

Table 6. Organ Toxicities in Patients Ingested Large Amount

	No RT(N=5)	RT(N=3)	Total(N=8)
Acute renal failure	4(80)	3(100)	7(88)
Toxic hepatitis	4(80)	3(100)	7(88)
Pulmonary toxicity	5(100)	3(100)	8(100)
Esophageal rupture	1(20)	0	1(13)

(): %

하였는데 방사선치료군의 경우 전원이 음독 2일 이내에 방사선치료를 받았음에도 폐섬유화를 억제하지 못하고 사망하였다(Table 5, 8).

섭취량에 따른 치료군별 간의 생존율은 소량(5cc 미만) 음독군은 방사선치료를 관계없이 전원 생존하여 100%였고, 과량(50cc이상) 음독군은 방사선치료를 관계없이 전원이 사망하여 0%였다. 한모금(5-50cc) 음독군의 경우 대조군은 7예중 1예(14%)가 생존한 것에 비하여 방사선치료군은 8예중 4예(50%)에서 생존하였

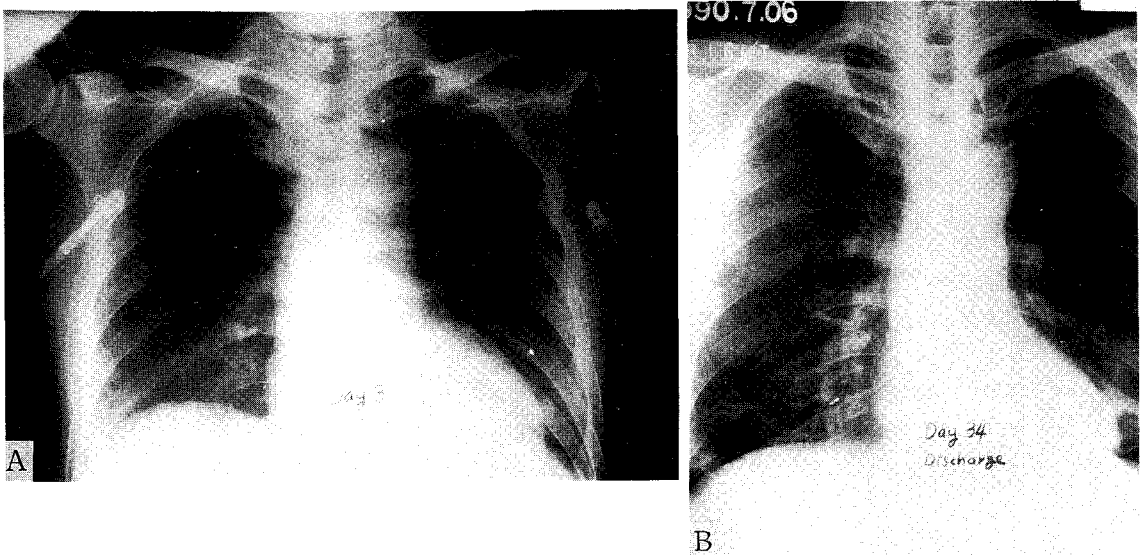


Fig. 3. Chest x-ray findings for paraquat poisoning with early pulmonary irradiation; A 52 year old man who had accidentally ingested a mouthful of Gramoxone® in drunken state was transferred from local clinic after gastric lavage on admission (3rd day from paraquat ingestion). Chest x-ray showed increased haziness on both lower lung fields (A) and whole lung irradiation was started. He recovered from paraquat poisoning with minimal fibrotic changes in both lower lung fields on day 34(B) Laboratory findings were as follows.

	BUN	Cr	SGOT/PT	PaO2
HD1	44	3.4		83
HD3	48	3.5	230/163	85
HD6	62	3.8	31/126	85
HD12	41	2.5	27/101	88
HD24	36	1.7	24/ 93	81
HD35	25	1.2	12/ 21	92

Table 7. Incidence of Respiratory Failure by Ingested Amount

Amount	No RT	RT
Minimal	0/4(0)	0/3(0)
Mouthful	6/7(86)*	4/8(50)
Large	5/5(100)	3/3(100)
Total	11/16(69)	7/14(50)

() : %, * : p>0.05

Table 8. Survival by Time to Irradiation

Amount	≤ 4days	> 5days
Minimal	2/2(100)	
Mouthful	4/5(80)*	1/1(100)
Large	0/3(0)	0/3(0)

() : %, * : p>0.05

다(Table 7). 특히 한모금 음독군의 경우 방사선치료

군에서 음독후 방사선치료까지의 기간으로 나누어 볼 때 4일이내에 조기 방사선치료한 경우 80%의 생존율을 보였고 5일 이후에 방사선치료군은 0%였다 (p>0.05).

고 찰

잡초를 제거하기 위해 사용되는 paraquat (Gramoxone®)는 1958년 영국의 I.C.I 회사에서 개발되어 구미 각 국에서 사용되고 있으며 한국에서는 1970년부터 농수산부 주관하에 사용되어 왔다^{1,6)}. 그러나 paraquat는 우발적인 사고나 자살을 목적으로 음독하는 경우가 많아 77-91%의 높은 치사율을 보고하고 있다⁷⁾. Gramoxone®(Paraquat 24.5%)은 10cc 이하의 소량복용으로도 사망할 수 있으며^{1,2)} Davies등은 초기 24시간과 48시간의 혈중 농도가 0.2µg/ml 이상시 치료하지 않으면 대개 사망한다고 하였다⁸⁾. Paraquat는

high electron affinity를 갖는 물질로 그 독성은 세포 내 nicotineamide adenine dinucleotide phosphate ions을 소모시키고 유리산소를 생성시키는 것과 관련되어 있다⁹⁾.

Paraquat는 위장관에서 20%미만이 느리게 흡수되고 흡수된 paraquat는 신장 기능이 정상일 때는 48시간 이내에 90% 이상이 소변으로 배설되고 나머지는 각 조직에 널리 분포되었다가 천천히 혈액으로 유리되어 소변으로 배설된다. 급성신부전이 발생되면 paraquat의 제거율이 떨어진다^{10, 11)}.

중독후 임상증상은 크게 급성중독과 아급성 중독으로 나누며 급성중독증상은 국소 효과로서 접촉부위의 궤양성 변화를 나타내고 대개 수 분에서 수 시간 이내에 발생한다¹²⁾.

급성중독의 전신적 효과는 많은 양(Gramoxone 약 50cc이상)을 복용하였을 시에 발생하며 폐부종, 심부전, 간부전, 신부전 및 중추신경계 침범등이 올 수 있으며 여러장기의 부전으로 수 시간 혹은 수 일 내에 사망한다. 아급성 중독은 대개 10cc이상 복용시 발생하며 24시간 이내에 신부전이 발생하여 paraquat의 배설이 지연되며 타장기 특히 폐에 축적되어 24시간에서 48시간 사이에 폐부종 혹은 폐출혈이 발생하며 점차적으로 섬유화가 진행되어 대개 1-2주 늦게는 6주 후에 호흡부전으로 사망한다^{3, 12)}.

신장의 변화는 가역적으로 처음 24시간 이 내에 신장 혈장 유통량이 감소하고 세뇨관의 괴사및 공포화가 발생하며 5일 후에는 정상으로 회복된다고 한다¹²⁾. Paraquat중독에서 가장 치명적인 폐의 변화는 초기에는 폐부종, 폐출혈등으로 ARDS의 양상을 보일 수 있고 진행하면 폐섬유화를 유발한다^{2, 13)}. 폐의 변화는 비가역적인데, 그 이유는 첫째 낮은 농도의 혈중 paraquat가 능동 이동에 의하여 2-3주간 지속적으로 폐에 축적되며 둘째 풍부한 모세혈관과 산소가 있어 superoxide free radical을 많이 생성하기 때문이라고 한다. 간의 변화는 mid-zonal and centrilobular necrosis와 담즙의 정체가 올 수 있으며 가역적이다. 그의 심장에서 직접적인 독성 심근염을 야기시키기도 하며 부신괴사및 중추신경계도 침범한다고 한다¹²⁾.

Paraquat중독의 치료는 첫째 위장관에서 흡수 방지 및 배설을 촉진하는 것이다. 방법으로 bentonite나 Fuller's earth로 위 세척을 하고 2-3일간 반복 투여한다. 이 것들이 없을 때는 활성탄으로 대응가능하다. 특히 백서 실험에서 소장에서의 paraquat농도와 혈중 농도 사이에 유의한 연관성이 있고 paraquat의 gastric emptying이 빠르므로 최근에는 total gut lavage가 추

천된다^{12, 14, 15)}. 둘째 흡수된 혈중 paraquat의 배설을 촉진시키는 것이다. 백서 실험에서 폐장의 paraquat 농도는 최고 혈중농도와 혈중 유지농도에 좌우된다고 하며 특히 혈중 paraquat농도를 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하로 유지하는 것이 중요하며¹⁴⁾ 그 방법으로는 강제이뇨, 혈액 투석, charcoal hemoperfusion, plasmapheresis등이 유용하다고 한다¹⁵⁻¹⁷⁾. 강제이뇨는 초기 신장기능이 유지될 때 유용하며 뇨중 농도가 혈중 농도보다 20-50배 높으므로 비 궤뇨성 신부전상태를 유지하는 것이 바람직하다¹¹⁾. 셋째 조직에 대한 영향을 극소화시키는 것이다. 폐 섬유화를 최소화한 줄이기 위하여 적극적인 저산소요법이 시도되며, 그의 dextro-propranolol, superoxide dismutase, steroid 그리고 면역억제제가 사용되기도 한다^{10, 12, 19)}.

Paraquat중독의 치료에 있어 혈중 및 뇨중 paraquat농도는 가장 중요한 예후인자로 이에 대한 측정 방법으로는 spot test, spectrophotometry, gas chromatography등이 있고 radioimmunoassay방법으로는 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 측정할 수 있다고 한다^{20, 21)}.

Paraquat중독에서 가장 문제가 되는 폐섬유화를 줄이기 위해 1984년 Webbs등은 전폐방사선치료를 시행하여 생존한 1예의 환자를 보고하였다. 약 5g의 paraquat를 마신 환자에서 4일째 흉부X-선상의 변화가 오기 시작한 후 음독 8일째부터 좌폐 1125 cGy/5fr/4days, 우폐 1500 cGy/10fr/11 days의 전폐방사선치료를 시행하여 폐의 변화가 줄어들고 회복되어 9개월 추적검사상 이상없음을 보고하였다. 저자들은 저선량의 방사선으로 keloid의 형성을 유발하는 섬유아세포의 증식을 억제할 수 있다는 것에 착안하여 아급성기에 증식되는 섬유아세포를 억제시키기 위해 전폐방사선치료를 시행하여 폐섬유화를 방지하였다고 하였다. 그래서 급성기를 지난 환자는 폐에 대한 손상에 대비하여 순차적인 흉부 X-선 촬영, 혈중 산소농도, 폐기능검사가 필요하고 점진적인 폐기능의 저하가 올때는 저선량의 방사선을 고려하여야 하며 자연치유의 가능성도 있으므로 주의 깊은 관찰이 필요하다고 하였다. 또한 폐에 대한 방사선량은 폐에 대한 허용선량 이하로 조사되어야 하는데 그 이유는 cytotoxic drug과 동시에 조사되고 또한 paraquat가 radiosensitizer로 작용하기 때문이라고 하였다⁴⁾.

이에 대해 Proudfoot등은 한 환자에서의 회복을 일반화하는 것은 무리이며 동물실험을 통해 방사선의 효과가 입증되지 않는 한 시행되어서는 안된다고 하였다²²⁾.

Parkins등은 paraquat손상을 받은 폐에서 방사선의

효과를 동물실험을 통해 증명하고자 하였다. Paraquat 용량에 따라 투여후 단일 방사선 7Gy를 3일째 조사하여 호흡수를 측정하여 폐손상의 정도를 측정하였는데 대조군과 차이를 보이지 않았고 용량에 따라 오히려 폐손상이 더 증가하는 경향을 나타내어 paraquat중독에서 방사선의 효과를 규명하지 못하였다²³⁾. 이에 대해 Williams등은 방사선치료시점이 섬유아세포가 활발히 증식되는 때인지를 규명하지 못한채 이 내용을 사람에게도 동일하게 방사선이 효과없다고 말하기는 어려우며 paraquat 독성에 대한 동물모델이 아직 없는 상태이기 때문에 기존의 치료에도 불구하고 대부분이 치명적인 이 중독증에 전폐방사선치료는 그 효과는 의문이지만 대조군과의 비교연구가 시도되어야 할 것이라고 하였다²⁴⁾. 그는 아주 극소량의 경우는 기존의 치료로도 폐손상과 상관없이 치유가 가능하므로²⁵⁾ 전폐방사선치료는 오히려 해가 될 것이며, 과량을 복용한 경우 다기관 손상으로 사망하기 때문에 방사선은 의미가 없고, 그 중간의 양을 복용한 경우 급성기를 지나 신부전, 간부전에서 회복된 후에 서서히 진행되는 폐섬유화를 방사선치료로 억제할 수 있다면, 그 효과를 기대해 볼 수 있는 대상은 바로 약 한모금(mouthful) 정도의 paraquat를 복용한 군이 될 수 있다고 하였다²⁴⁾.

Saenghirunvattana등도 paraquat의 폐독성에 대한 방사선의 효과를 알아보기 위한 쥐를 통한 실험을 하였는데, 방사선 단독 혹은 paraquat 단독군에 비해 paraquat투여와 함께 방사선을 200cGy/일 x 7일 간 조사한 군을 비교하였을 때 paraquat-방사선 동시치료군에서 가장 폐부종, 폐섬유화가 심하여 방사선치료가 paraquat의 폐독성을 예방하는데 효과가 없다고 하였다²⁵⁾.

Bloodworth등은 약 50-100ml의 paraquat(10-20g)를 복용한 환자에서 폐음영이 증가되기 시작한 다음날인 중독 5일째 부터 1100cGy/5days의 전폐방사선을 시행하였으나 폐섬유화가 계속진행되어 23일째 사망한 환자를 보고하면서 전폐방사선치료의 효과를 증명하지 못하였고 이보다 중독의 정도가 낮은 환자에서 치료가 적절한 대상이 될 것이라고 하였다²⁷⁾.

1987년 Williams등은 다시 최초로 전폐방사선치료를 치료했던 환자를 포함하여 이후에 추가로 4예의 환자를 치료한 결과를 보고하였다. 10-40ml의 paraquat를 복용한 환자에서 4-5일째 전폐방사선치료를 시작 13-15Gy/6-10fr.을 조사하였는데 결과는 4예 전부 폐섬유화로 사망하여 전폐방사선치료가 폐섬유화의 과정에 어떤 영향을 줄수 있는지는 의문이라고 하

였다²⁸⁾.

그러나 Taibot등은 동물실험에서 paraquat로 인한 폐포의 변화는 주사전자현미경상 48시간부터 이미 보이고 있다는 보고를 근거로 지금까지의 전폐방사선의 시기가 중독 4일 이 후에 시행된 것과는 달리, 3일째 1125cGy/5fr./11days의 전폐방사선치료를 시행하여 3일째 증가되기 시작한 폐음영이 8일째부터 호전되면서 20일째 완전소실되어 완치된 1예를 보고하였다. 약 15ml의 paraquat를 복용한 환자로 복용후 7.5시간 당시 혈중농도가 2.1mg/l 이었는데 이는 문헌보고상 약 15%의 생존가능성의 수치이나 과거 이 저자들이 속한 병원의 경우 폐독성으로 생존한 예의 최고 혈중농도치가 0.68mg/l 임을 감안하면 치사에 이르게 할수 있는 고농도임에도 중독 11시간째부터 혈액투석을 시행함과 동시에 3일째 전폐방사선치료를 시행하였는데 지금까지 해오던 치료방침에서 방사선치료만 부가된 점이 달랐다고 하였다. 지금까지 X-선상에서 폐음영의 변화가 온 이후 전폐방사선을 시행한 것은 이미 섬유아세포가 폐포내에 콜라겐을 침착시키고 있으므로 그 효과가 기대할 수 없으며 조기 전폐방사선치료가 효과적일 것이라고 하였다⁵⁾.

본 저자들은 이 보고에 의거하여 방사선치료를 위해 의뢰된 환자들을 내원 당일 혹은 내원 다음날까지는 전폐방사선조사를 조기에 시행하였고 한모금(5-50cc)음독군에서 4일 이 내에 방사선치료를 시행한 5예중 4예(80%)에서 생존한 반면 5일 이 후에 방사선치료를 시행한 3인은 전원이 사망하여 조기 방사선치료의 필요성을 강력히 시사하였고, 이는 같은 한모금음독군에서 방사선치료를 시행하지 않았던 7예중 6예(86%)가 폐섬유화로 사망한 것과 대조를 이루었다. 더구나 4일 이 내 방사선치료군에서 사망한 1예는 200cGy조사후 환자가 경제적 여건상 자의퇴원한 예임을 감안한다면 완치율은 100%에 달하여 조기방사선치료가 폐섬유화방지에 기여할 수 있다는 것을 시사한다 하겠다. 물론 저자들의 경우 정확한 혈중 paraquat농도를 측정할 것이 아니어서 실제 혈중농도가 소량군이 많이 포함되었다고도 생각할 수 있으나 일반적인 치사율 80-90%를 감안한다면 방사선치료군의 생존율 50%(7/14)은 높은 치료율이라고 생각된다⁷⁾.

이전의 보고들에서 주장한 것처럼²⁵⁾ 소량음독군에서는 방사선치료 유무와 상관없이 전원 생존하여 어떤 혈중농도 이하에서는 기존의 치료법만으로도 치료가 가능하다고 생각되었고 또한 과량음독군에서는 방사선치료와 상관없이 폐섬유화로 전원사망하여 전신상태가 불량한 환자에서 방사선치료는 도움을 주지 못하고 오

히려 해가 될 소지도 있다고 생각되었다. 향후 정확한 paraquat 농도를 측정하여 방사선치료군과 대조군과의 비교연구가 된다면 방사선치료의 효과를 입증할 수 있는 대상군을 찾아낼 수 있으리라고 생각된다.

저자들은 1000cGy/5fr./1주의 전폐방사선량을 폐밀도 보상이 없이 조사하였는데 이로 인한 폐손상의 증거는 흉부 X-선상 1년 이상의 추적조사상 나타나지 않고 있어 비교적 안전한 치료법으로 생각되었다.

결 론

Paraquat 중독 환자에서 치명적인 폐섬유화를 억제하기 위하여 기존의 치료법과 동시에 저선량의 전폐방사선치료를 조기에 적어도 음독 4일 이내에 시행하는 것이 중요하다고 생각하며 특히 음독한 양이 한모금(5-50cc) 정도의 경우가 폐섬유화예방에 가장 효과가 있었다. 소량음독한 경우 방사선치료의 필요성은 없을 것으로 생각되었지만, 정확한 혈중 농도에 따른 기준이 마련되지 않는 한 방사선치료는 특별한 후유증 없이 시도해볼 수 있을 것으로 생각된다. 과량음독한 경우 역시 다기관 손상으로 방사선치료는 의미가 없었다. 향후 음독후 정확한 혈중 paraquat 농도를 측정하여 대조군과 비교하여 전폐방사선효과를 규명하는 임상실험이 필요하리라 사료된다.

REFERENCES

- Anon P. Paraquat poisoning(Editorial). *Lancet* 1971; 2:1081-1085
- Copland GM, Kolin A, Shulman HS. Fatal pulmonary intraalveolar fibrosis after paraquat ingestion. *NEJM* 1974; 291:290-295
- Show J, Bochner F, Brooks PM, et al. Manifestations and management of paraquat poisoning. 1990; 152:256-259
- Webb DB, Williams MV, Davies BH, James KW. Resolution after radiotherapy of severe pulmonary damage due to paraquat poisoning. *BMJ* 1984; 288:1259-60
- Talbot AR, Barnes MR, Ting RS. Early radiotherapy in the treatment of paraquat poisoning. *Br J Radiol* 1988; 61:405-408
- 양웅길, 노성갑, 이광훈 등. Paraquat(Gramoxone®) 중독환자의 임상적 관찰. *대한내과학회잡지* 1982; 25:1229-1234
- 이재관, 이상혁, 김동수, 이봉춘, 전중휘. 제조제 Paraquat(Gramoxone®) 중독환자 35예에 대한 고찰. *대한내과학회잡지* 1989; 32:1323-1330
- Davies DS, Hawksworth GM, Bennet PN. Paraquat poisoning. *Proc Eur Soc Toxicol* 1977; 18:21-26
- Vijayaratnam GS, Corrin B. Experimental paraquat poisoning: A histological and electron optical study of changes in the lung. *J Pathol* 1971; 103: 123-129
- Smith LL. The toxicity of paraquat. *Adv Drug React Acute Poison Rev* 1988; 1:1-17
- Bitsmuth C, Schermann JM, Garier R, et al. Elimination of paraquat. *Human Toxicol* 1987; 6: 63-67
- Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: Clinical features and immediate general management. *Human Toxicol* 1987; 6:41-47
- Smith LL. Paraquat toxicity. *Philos Trans R Soc Lond(Biol)* 1985; 311:647-657
- Smith LL, Wright A, Wyatt I, Rose MS. Effective treatment for paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of paraquat poisoning in man. *Br Med J* 1974; 4:569-573
- Meredith TJ, Vale JA. Treatment of paraquat poisoning in man: Methods to prevent absorption. *Human Toxicol* 1987; 6:49-55
- Widdop BM, Medd RK, Braithwaite RA. Charcoal haemoperfusion in the treatment of paraquat poisoning. *Proc Eur Soc Toxicol* 1976; 18:156-159
- Okonek S, Weilemann LS, Majdandzic J, et al. Successful treatment of paraquat poisoning: activated charcoal per os and "continuous hemoperfusion". *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19:807-819
- Rhodes ML, Zavala DC, Brown D. Hypoxic protection in paraquat poisoning. *Lab Invest* 1976; 5:496-500
- Bateman DN. Pharmacological treatment of paraquat poisoning. *Human Toxicol* 1987; 6:57-62
- Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentration. *Lancet* 1979; 2:330-332
- Shermann JM, Houze P, Bismuth C, et al. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Human Toxicol* 1987; 6:91-93
- Proudfoot AT, Prescott LF, Simpson D, Buckley BM, Vale JA. Radiotherapy for paraquat lung toxicity. *BMJ* 1984; 289:112
- Parkins CS, Fowler JF. A cautionary note on the resolution of paraquat lung damage after radiotherapy. *Br J Radiol* 1985; 58:1137-1140
- Williams MV, Webb DB, James KW, Davies

- BH.** Lung irradiation for paraquat toxicity. *Br J Radiol* 1985; 58:1144
25. **Higenbottam T, Crome P, Parkinson C, Nunn J.** Further clinical observation on the pulmonary effects of paraquat ingestion. *Thorax* 1979; 34:161-5
26. **Saenghirunvattana S, Sermswan A, Piratchvej V, Rochanawutanon M, Kaojarern S, Rattananebya T.** Effect of lung irradiation on mice following paraquat intoxication. *Chest* 1992; 101:833-835
27. **Bloodworth LL, Kershaw JB, Stevens PE, Alcock CJ, Rainford DJ.** Failure of radiotherapy to severe progressive pulmonary fibrosis caused by paraquat. *Br J Radiol* 1986, 59:1037-1039
28. **Williams MV, Webb DB.** Paraquat lung: is there a role for radiotherapy. *Human Toxicol* 1987; 6: 75-81

= 국문초록 =

Paraquat 중독환자에서 전폐 방사선치료의 효과

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실

이창걸 · 김귀언 · 서창욱

목적 : 제초제로 사용되는 Paraquat(Gramoxone[®])는 10cc미만의 소량복용으로 사망이 가능하여 자살목적 혹은 사고로 복용한 후 응급실로 내원하게 되는데 적극적인 치료방법으로 신장 및 간장에 대한 독성은 가역적으로 회복이 가능하나 폐에 대한 독성은 가장 치명적으로 초기에 폐부종, 폐출혈등의 성인형호흡곤란증후군의 양상을 보이며 더욱 진행하면 폐섬유화를 초래하여 궁극적으로 사망하게 된다. 1984년 Webb등이 폐부종이 진행되는 paraquat중독환자에서 전폐방사선치료를 시행, 폐섬유화로의 진행을 억제하여 생존시킨 예를 보고한 이래 전폐 방사선 치료가 paraquat에 의한 폐독성을 방지할 수 있는 가에 대한 연구가 시도되었다. 저자들은 연세 의대 치료방사선과에서 paraquat중독으로 전폐방사선치료를 시행받은 환자들을 후향적으로 분석하여 폐섬유화 예방에 대한 효과 및 궁극적으로 생존을 향상에 기여하였는지 보고자 하였다.

방법 : 1987년 6월부터 1993년 8월까지 paraquat중독으로 연세의료원에 내원하여 치료하였던 30명의 환자들을 대상으로 분석하였다. 이 중 14예에서 전폐방사선치료를 시행받았다. 환자들의 특성을 보면 남녀비가 12:18 이었고 3-76세의 연령에서 20-30세 사이가 가장 많았고, 자살목적이 22예, 우발적인 사고로 복용한 예가 8예였다. 환자 및 보호자의 진술에 따라, 복용한 양을 소량(<5cc), 한모금(5-50cc) 그리고 과량(>50cc)군으로 세 군으로 나누어 분석하였다. 방사선치료는 응급실에 도착하여 적극적인 치료와 함께 24시간 이 내 시작하였고 방사선량은 10Gy/5fr/1주으로, 전폐를 범위로 폐밀도 보상 없이 전후 2분 대향조사하였다. 3예에서 방사선치료도 중 중단하였는데 치료거절(2Gy) 및 사망(2Gy, 6Gy)이 원인이었다.

결과 : 소량복용군에서는 방사선치료와 상관없이 7예 전원이 생존하였고 대조군에서 2예의 경미한 폐부종이 나타났으나 방사선치료군에서는 나타나지 않았다. 한모금 복용군의 경우 15예 전예에서 폐독성이 나타났는데, 대조군에서는 7예중 1예(14%)에서만 회복된 반면 방사선치료군에서는 8예중 4예(50%)에서 폐독성에서 회복되었다. 한모금 복용군에서 음독후 4일 이내에 방사선치료를 받은 경우 5예중 4예(80%)에서 폐독성이 회복된 반면 5일 이후에 치료한 3예에서는 전원(100%)이 호흡부전으로 사망하여 차이를 보였다. 4일 이내 방사선치료군에서 2Gy 조사 후 치료를 거절한 1예를 제외하면 4예 전원(100%)에서 폐섬유화를 예방할 수 있었다. 과량복용군에서는 방사선치료와 상관없이 8예 전원이 다기관 손상과 함께 호흡부전으로 사망하였는데 방사선치료는 3예 모두 음독2일 이내에 시행되었지만 모두 폐섬유화로 진행되어 사망하였다.

결론 : Paraquat중독으로 궁극적인 사망의 원인이되는 폐섬유화를 방지하기 위한 방법으로 전폐방사선치료는 비록 복용량이 정확하지는 않으나 약 한모금(5-50cc)정도 복용한 경우 paraquat배설을 위한 적극적인 치료와 함께 초기에(적어도 4일 이내에) 시행될 경우 폐섬유화의 이행을 방지하여 궁극적으로 생존이 가능함을 알 수 있었고, 소량복용의 경우와 과량을 복용한 경우 전폐방사선치료는 필요가 없을 것으로 생각되었다. 향후 음독후 정확한 혈중 paraquat 농도를 측정하여 대조군과 비교하여 전폐방사선효과를 규명하는 임상실험이 필요하리라 사료된다.