



유기인산염 살충제 중독의 해독제: atropine과 pralidoxime

정 성 필¹ · 노 형 근^{2*} | ¹연세대학교 의과대학 응급의학교실, ²가천대학교 의학전문대학원 내과 임상약리분과

Antidote for organophosphate insecticide poisoning: atropine and pralidoxime

Sung Phil Chung, MD¹ · Hyung-Keun Roh, MD^{2*}

¹Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Division of Clinical Pharmacology, Department of Internal Medicine, Gachon University Graduate School of Medicine, Incheon, Korea

*Corresponding author: Hyung-Keun Roh, E-mail: keunroh@gachon.ac.kr

Received September 30, 2013 · Accepted October 14, 2013

Acute organophosphate (OP) poisoning produces cholinergic symptoms resulting from the inhibition of cholinesterase, and the overstimulation of muscarinic and nicotinic receptors in the synapses. The dominant clinical features of acute cholinergic toxicity include bradycardia, miosis, lacrimation, salivation, bronchorrhea, and bronchospasm. All symptomatic patients should receive therapy with oxygen, atropine, and pralidoxime. Atropine works as a physiologic antidote by competitively occupying muscarinic receptor sites, reducing the effects of excessive acetylcholine. Atropine should be immediately administered, and the dose can be titrated according to the severity of OP poisoning. A large dose may be necessary to overcome the excessive cholinergic state in case of severe poisoning. Pralidoxime is a biochemical antidote that reactivates acetylcholinesterase by removing OP from it. It is effective in treating both muscarinic and nicotinic symptoms. After some period of time, the acetylcholinesterase-OP compound undergoes a conformational change, known as aging, which renders the enzyme irreversibly resistant to reactivation by a pralidoxime. There has been a great deal of controversy over the effectiveness of pralidoxime in acute OP poisoning. However, it may be beneficial to administer pralidoxime for a sufficient period in case of severe poisoning with a large quantity of OP, which is common in Korea.

Keywords: Organophosphate; Poisoning; Antidote; Atropine; Pralidoxime

서 론

유기인산염은 인산이 함유된 유기화합물을 말하며 주로 살충제, 살균제, 제초제 등의 농약으로 사용된다. 이 글에서는 응급 해독제의 적용 대상이 되는 유기인산염 살충제(유기인제)의 중독에 국한하여 살펴보기로 한다. 국내 38개

응급실에 내원한 유기인제 중독 환자 238명을 분석한 연구에 의하면 발생 빈도는 dichlorvos, methidathion, phosphamidon, EPN, parathion, monocrotophos, chlorpyrifos의 순서였으며, 사망률은 9.7%였다[1]. 유기인제 중독은 치료적인 측면에서 atropine과 pralidoxime이라는 응급 해독제가 존재하므로 임상 의사들에게 매우 중요하다. Atro-

pine은 무스카린성 수용체를 경쟁적으로 억제하는 약물로서 생리적인 해독제이며, pralidoxime은 유기인제로 억제된 아세틸콜린에스테라제(AChE)를 재활성화시키는 생화학적 해독제인데 효과에 대해서는 논란이 지속되고 있다. 저자들은 급성 유기인제 중독 환자의 치료에 대하여, 특히 atropine과 국내에서 사용가능한 oxime인 pralidoxime의 임상적 사용에 초점을 맞추어 살펴보고자 한다.

유기인제 중독

1. 유기인제의 작용기전

유기인제는 카르복실계 에스테라제 효소의 강력한 억제제이다. 대표적으로 억제되는 효소는 적혈구, 신경조직, 골격근에 분포하는 AChE와 혈장, 간, 심장, 췌장, 뇌에 분포하는 부틸콜린에스테라제(BuChE)가 있다. 유기인제는 AChE와 결합하여 불활성화 시킴으로써 원래 효소의 기능인 아세틸콜린의 분해를 억제한다. 그 결과로 무스카린성 그리고 니코틴성 시냅스에서 아세틸콜린이 축적되어 콜린성 과다의 증상을 초래한다[2]. 유기인제와 효소 결합체의 분해는 매우 느리게 진행되므로 임상적인 의미는 없다. 이는 1-2시간 만에 가수분해되어 재활성화되는 carbamate와 비교되는 부분이다[3].

AChE의 억제가 시작되고 유지되는 기간은 유기인제 화합물의 흡수 경로, 활성 대사물로의 전환 정도, 지용성 정도에 따라 다르다. Fenthion이나 malathion과 같은 고지용성 유기인제는 독성 증상의 발현이 최대 5일까지 지연될 수 있고 작용기간이 30일 이상까지 길어질 수도 있다[4]. 이것은 지방조직에 지용성 약물이 흡수되어 서서히 재분포되는 것과 관련이 있다고 생각된다. 유기인제의 독성과 치료반응은 제제별로 편차가 크고, 아직 밝혀지지 않은 부분이 많기 때문에 더 연구가 필요하다.

2. 임상 양상

유기인제에 의한 급성 독성은 콜린성 자극의 과다에 의해서 발생되며 자율신경계, 신경근육 접합부, 중추신경계 등에 주로 작용을 나타낸다. 급성 콜린성 독성의 주된 임상양상은 서맥, 동공축소, 침흘림, 눈물, 기관지분비물 증가, 기관

지수축 등의 무스카린성 수용체 자극 증상들이다[2]. 니코틴성 수용체 자극 효과는 신경근육 경계부 수용체의 아세틸콜린 자극에 의한 섬유속연축(fasciculation), 근력저하, 마비 등이다[5]. 이러한 작용기전은 신경근육 이완을 유발하는 succinylcholine의 효과와 유사한 것이다. 무스카린성 및 니코틴성 수용체는 뇌에서도 발견되며 중추성 호흡저하, 기면, 경련, 혼수 등을 유발할 수도 있다.

유기인제 중독에 의한 사망은 주로 호흡중추의 저하, 신경근육 저하, 호흡계 분비물의 과다, 기관지 수축 등에 의한 호흡부전이 주된 원인이다. 심혈관 허탈에 의한 사망도 발생하는데, 확실한 기전은 밝혀져 있지 않다[6]. 심장 차단이나 QTc 간격의 지연과 같은 부정맥이 나타날 수 있는데, 직접적인 독성 작용인지 저산소혈증에 따른 이차적 소견인지는 확실하지 않다. 급성 췌장염의 발생도 보고되었다[7].

유기인제 중독 환자의 일부는 음독 24-96시간 후에 목 근육의 굴곡력 저하, 심부건반사의 저하, 뇌신경의 장애, 근위부 근력저하, 호흡 부전 등의 특징적인 신경학적 증상을 보일 수 있는데 이를 급성 중독 증상과 지연형 중독 증상의 중간 시기에 나타낸다고 하여 중간형 증후군(intermediate syndrome)이라고 한다[8]. 특히 지용성이 큰 유기인제에 노출된 경우에 발생 가능성이 높아지며, 치료할 때 pralidoxime의 용량이 불충분한 것과 관련이 있다고 추정된다. 한편 지연형 신경병증은 chlorpyrifos와 같은 일부 특정 유기인제에 노출된 지 1-3주 후에 발생할 수 있다[9].

3. 진단

1) 신체검진

유기인제 노출의 병력이 있으면 콜린성 과다의 증상이 있는지 확인한다. 급성 콜린성 과다를 의심할 수 있는 증상 및 징후는 분비물 증가, 동공 크기의 축소, 서맥과 저혈압, 기관지 분비물 증가와 수축으로 인한 천명음이나 수포음 등의 비정상 폐청진음이다[5]. 병력을 모르는 경우에도 콜린성 과다 증상이 있으면 유기인제 중독의 가능성을 생각해야 한다.

2) 살충제의 종류 파악

유기인제라 하더라도 그 종류에 따라 독성이 다양하고, carbamate인 경우 증상은 유사하지만 회복이 빠르기 때문에

가능하면 음독한 살충제의 성분을 확인할 필요가 있다. 또한 독성 작용의 지속 시간과 pralidoxime 치료에 대한 반응 시기가 다르기 때문에 성분이 dimethyl계인지 diethyl계인지를 구별하는 것이 중요하다[5]. Dimethyl계 약제는 diethyl계 약제에 비해 인공환기의 필요성과 기간, 중간형 증후군의 발생률이 높았으나 사망률의 차이는 없었다고 한다[10].

3) 진단검사

유기인제 음독 여부가 불분명한 경우에는 atropine에 대한 반응을 보고 진단에 도움을 받을 수 있다. 성인의 경우 atropine 1 mg(소아는 0.01-0.02 mg/kg)을 투여하여 항콜린성 증상이 나타나지 않는다면 유기인제 중독을 강하게 시사하는 것이다[5]. AChE의 활성을 직접 측정하면 독성의 정도를 알 수 있으며 주기적으로 측정하면 효소가 재활성화되는 정도를 알 수 있으므로 pralidoxime 치료의 효과를 판단할 수 있다. 대부분의 병원에서는 적혈구 AChE 검사가 불가능하므로 혈장 콜린에스테라제(BuChE) 활성을 대신 검사하지만 독성의 중증도와 회복 정도를 잘 반영하지는 못한다고 알려져 있다[2]. 응애약으로 사용되는 amitraz 중독의 경우 의식 변화, 서맥, 저혈압, 축동 등의 증상이 나타나 유기인제 중독으로 오인할 수 있으나, BuChE 농도가 정상이므로 유기인제와 감별이 가능하다[11].

4. 일반적 치료

1) 기도확보 및 산소투여

의식이 저하된 중등도 이상의 중독 환자는 100% 산소를 투여하고 필요하면 기관삽관 및 인공환기를 시행한다. 경중이라고 판단되는 환자들도 호흡중추의 저하 및 횡격막 약화, 기관지 수축 및 분비물 증가로 호흡부전이 급속히 진행될 수 있으므로 기관삽관이 지연되지 않도록 주의해야 한다[2]. 기관삽관 시 가급적이면 BuChE에 의해 분해되는 succinylcholine의 사용은 피하도록 한다. Atracurium은 콜린에스테라제로 분해되지 않으므로 유기인제 중독 환자에게 적합할 것으로 생각된다[12].

2) 오염제거 및 위장관 정화

피부로의 흡수를 방지하기 위하여 환자의 의복을 제거하고 노출된 부위를 철저히 세척한다. 특히 치료 과정 중에 의료진

에게 이차 노출이 되지 않도록 조심하여야 하며 치료구역은 환기가 잘 되어야 한다. 구토의 유발은 권장되지 않는다. 위세척과 활성탄 투여는 음독량이 많고 빨리 내원한 경우라면 시행해야 하지만 기관삽관과 해독제 치료가 지연되어서는 안 된다[2]. 위세척은 분비물이 증가하고 의식이 저하된 환자에게 흡인의 위험이 높으므로 특히 주의한다[13]. 시간이 지나 유기인제가 소장으로 내려간 후에도 장관내로의 분비물이 증가하므로 비위관으로 많은 양의 액체가 역류될 수 있으며 희석된 용제 때문에 역류액에서 농약 냄새가 날 수 있다.

3) 수액의 투여

급성 콜린성 효과에 의해 분비물이 증가하며 위장관과 폐로 많은 양의 체액이 소실될 수 있으므로 생리식염수를 충분히 투여한다. 초기 10-20분에 500-1,000 mL의 투여가 권장된다[14]. Atropine과 pralidoxime을 투여하여야 하므로 가급적 두 군데의 정맥로를 확보하도록 한다[15]. 서맥과 저혈압이 나타나면 적절한 수액 소생술을 시행한다. 심한 설사를 보이는 경우 전해질 이상을 확인한다.

4) 진정요법

호흡부전을 염려하여 흥분된 상태의 환자를 진정시키지 않고 결박하는 것은 오히려 합병증을 초래하기 쉽다[14]. Haloperidol은 QT 간격을 연장시킬 수 있으므로 diazepam 10 mg을 천천히 정맥투여하여 환자를 진정시키며 필요에 따라 반복 투여한다[14]. Diazepam은 동물실험에서 중추성 호흡부전과 중추신경계 손상을 감소시키는 효과를 보였다[16]. 유기인제 유발성 경련에는 phenytoin이 효과적이라는 근거가 없으므로 benzodiazepine을 사용하여 조절한다[2].

유기인제 중독의 해독제

1. Atropine

Atropine은 무스카린성 수용체에 높은 친화성을 가지며, 아세틸콜린과 경쟁적으로 무스카린 수용체에 결합하여 아세틸콜린의 결합을 방해한다. 따라서 급성 콜린성 시기의 무스카린성 증상과 중추신경계의 무스카린성 증상에만 효과적이고, 니코틴성 증상에 대한 효과는 없다[17]. 중간형 증후군이나 지연성 신경병증의 발생과도 큰 관련이 없다.

Atropine은 간에서 일부 대사되고 주로 소변으로 배설되는 데 반감기는 약 4시간 정도이다. 투여방법에 관계없이 쉽게 흡수되며, 정주하면 3분 이내에 최고 효과를 나타내며, 근육 주사의 경우에도 13분 정도면 최고 혈중농도에 도달한다 [18]. 국내에서는 황신아트로핀 주사액으로 0.5 mg/1 mL 제제와 10 mg/20 mL 제제가 유통되고 있다.

1) 약리작용

Atropine은 무스카린성 수용체를 억제함으로 흔히 항콜린성 증상이라고 하는 일련의 반응을 일으킨다. 눈에서는 콜린성 활성을 차단하여 동공확대, 빛에 대한 무반응, 조절 마비를 일으키며 안압을 상승시킬 수도 있다. 위장관의 활동을 감소시키고, 방광의 과운동 상태를 감소시키므로 진경제나 소아야뇨증 치료제로 사용되기도 한다. 심박수 증가는 미주신경의 신경절후 무스카린 수용체를 차단하는 것과 심장의 동방결절의 기능을 항진시키는 것이 주된 기전으로 알려져 있다. 구강점막에서 타액선을 차단하여 건조 효과를 나타내고, 땀샘이나 눈물샘에서도 분비를 억제한다. 이런 분비 차단 효과 때문에 체온의 상승이 나타날 수도 있다. Atropine의 유도체인 ipratropium이나 glycopyrrolate 등이 혈액뇌장벽을 통과하지 못해 말초 작용만 나타내는 것과 달리 atropine은 혈액뇌장벽을 통과하므로 중추신경계 작용을 나타낼 수 있다[18].

Atropine의 작용은 용량 의존적으로 용량에 따라 다른 효과를 나타낸다. 정상 성인의 경우 0.5 mg 이하에서는 오히려 서맥이 유발되며 구강 내 건조, 땀샘에서의 분비 억제를 약하게 일으킨다. 용량이 증가함에 따라 맥박이 증가하며 분비 억제 작용도 증가하게 된다. 1 mg 이상에서 동공 확장이 나타나기 시작하고 용량이 증가하면 시야혼탁이 나타난다. 5 mg 이상에서 소화기계나 방광에서의 작용과 중추신경계 증상이 나타나기 시작하며, 10 mg 이상에서는 환각과 섬망을 보이고, 심하면 혼수 상태가 유발된다.

2) 용량과 투여방법

Atropine은 유기인제 중독의 주된 치료임에도 불구하고, 그 적정 투여용량과 방법에 대해서는 아직 정립되지 않아 현재 표준화된 지침 없이 여러 임상독성학 문헌에서 각기 다른 다양한 방법이 제시되고 있다[19]. 이는 atropine에 대한 반응이

환자마다 다르며 경우에 따라서는 굉장히 많은 용량이 필요하기도 하나, 적절한 예측방법이 없기 때문이기도 하다[15].

① 초기 투여 용량

유기인제 급성중독 환자가 응급실에 내원하였을 때 처음 atropine 투여 용량은 중독의 중증도에 따라 다를 수 있다. 성인에서 atropine의 초기 용량은 경미하거나 중등도 중독의 경우 1-2 mg, 의식이 없는 심한 중독의 경우 3-5 mg 정도가 경험적으로 투여되었다[20]. 그리고 이전 World Health Organization (WHO) 지침에서는 atropine 2 mg을 5-10분 간격으로 투여하면서, 피부가 건조하여지고 동공이 확대되며 빈맥이 발생할 때까지 반복하는 것을 권유하였다. 그러나 최근에는 초기용량 투여 후 반응이 없으면 3-5분마다 두 배씩 증량하여 atropine 효과가 명백해지는 소위 'atropini-zation'이 이루어질 때까지 계속 반복하는 방법을 선호한다. 이는 정맥 주사하면 3분 이내에 최고 효과가 나타나므로 주사 후 5분 이상 반응을 지켜보는 것은 의미가 없다고 보기 때문이다[17]. 신속한 atropine의 투여가 유기인제 중독 치료에 더 효과가 있다고 단정지을 수는 없으나, 동물실험 자료에서는 급성중독에 의한 조기 사망이 적어도 부분적으로는 중추신경계에 미친 독성 때문임을 암시한다 [21]. 따라서 atropinization이 지연되면 예후가 나빠지거나 사망할 가능성이 높아지므로 초기에 신속한 atropine의 증량이 중요한 의미를 갖는다[19]. 최근 연구에 의하면 10-15분마다 2-5 mg을 반복 투여하는 것보다 1.8-3 mg 정주 후 5분마다 두 배로 증량하는 점진적 증량 요법이 사망률이 낮고 부작용이 적었다고 한다[22].

② Atropine 포화의 지표

Atropinization이란 용어는 유기인제 급성중독을 atropine으로 치료할 때 산동, 피부 및 점막건조, 빈맥, 기관지 분비물 감소, 장음감소 등 항무스카린성 징후들이 과도하게 나타나는 것을 말하는 의미로 사용되어 왔다. 그러나 급성 유기인제 중독 때 사망과 같은 심각한 결과를 초래하는 것은 심혈관계나 호흡기계의 문제이지 동공의 크기나 발한 여부에 의해 결정되는 것이 아니므로, 깨끗한 폐청진음, 수축기 혈압 80 mmHg 이상, 맥박수 80회/분 이상을 atropine 치료의 종말점으로 해야 한다는 주장이 있다[14]. 그런데 실제

로는 의식이 명료하지 않은 상태에서 폐흡인으로 비정상 청진음이 들릴 수 있어 구분하기 힘든 경우가 많으며, 혈압이나 맥박도 불안정하고 변화가 많아 이런 단순한 지표만으로 판단하는 것은 적절치 않다. 물론 atropine과 같은 항무스카린성 약물을 사용하는 것은 유기인제로 인한 과도한 무스카린성 영향으로부터 벗어나려고 하는 것이지 그 반대인 항무스카린성 상태로 과도하게 치우쳐 atropine 독성이 나타나게 하지는 것은 아니다. 그러나 임상적 판단이 쉽지 않으므로 어느 정도 항무스카린성 징후를 확인하는 것이 확실하게 과도한 콜린성 상태에서 벗어나는 것이라 해석할 수 있다.

③ 유지 용량

이러한 지표가 달성되면 유지 용량의 atropine 주입을 시작한다. 유지 용량은 총 부하용량의 10~20%가 매시간 투여되도록 주입하며, 환자의 상태에 따라 그 용량을 적정(titration)하는 것이 권유되고 있다[17]. 그러나 이것을 공식화하는 것은 부적절하며, 부하용량을 투여하여 콜린성 상태에서 벗어났으면 그 상태가 적절하게 유지되도록 atropine 주입속도를 조절하는 것이 중요하다. 이런 적정용법은 환자의 상태에 따라 조절하는 것이므로, 특정 용량을 정해 반복 투여하거나 일정하게 주입하는 방법보다 적은 용량을 투여하면서 atropine의 이상반응을 감소시켰다는 보고도 있다[23].

Atropine 용량을 얼마나 많이 투여할 수 있는지와 얼마나 오랫동안 투여해야 하는지에 대해서는 논란이 많다. 시간당 2 mg으로 유지하면서 조절하는 것이 일반적이라고 하는 문헌도 있는데[14], 이는 그리 심하지 않은 중독에는 가능하나, 우리나라와 같이 자살기도로 인한 음독량이 많은 심한 중독 상황에서 일반적으로 적용하기는 적절하지 않다. 심한 유기인제 중독에서는 고용량의 atropine이 필요한 경우가 많다. 환자들 중 일부는 하루에 1,000 mg이 넘는 atropine을 투여하였으나 항무스카린성 징후를 보이지 않았다는 보고가 있고[15], 또한 처음 24시간에 3.6 g, 총 35일간 30.7 g을 사용하여 치료한 보고도 있었다[24]. Atropine을 정맥 주입할 때 환자의 반응 정도에 따라 증량 또는 감량하게 되는데, 심한 중독이라면 과도한 콜린성 상태를 벗어나기 위해 atropinization의 징후가 보일 때까지 주입량을 더욱 더 증량하게 된다. 심한 중독에서 atropine에 대한 반응 정도가

경우마다 다르기 때문에 용량을 얼마까지 쓸 수 있는가에 대한 정립된 의견은 아직 없다. 다만 atropinization의 징후를 보이지 않는다면 아직 과도한 콜린성 상태에서 벗어나지 못한 것이어서 자칫 활력징후가 불안정해져 위험할 수 있다.

④ 소아의 용량

소아에서는 0.01-0.04 mg/kg의 용량을 투여하도록 하는데, 최소 0.1 mg 이상의 용량을 투여해야 서맥을 방지할 수 있다. 일반적으로 초기 부하 용량은 0.02 mg/kg 정도로 시작하며, 유지 용량은 2세의 fenthion 중독 환아에게 0.025 mg/kg/hr가 성공적으로 사용된 보고가 있다[25].

3) 이상반응 및 주의사항

일반적으로 녹내장, 전립선 비대에 의한 배뇨장애, 마비성 장폐색 환자에서 금기로 되어 있으나 중독에 대한 해독제로 사용할 때는 특별히 금기로 제시된 것은 없다. 유기인제 중독 환자에서는 atropine을 고용량으로 사용해도 항콜린성 이상반응이 잘 나타나지 않는다[15]. 고령자, 심부전 환자, 케양성 대장염, 고온 환경에 있는 환자에서는 주의해서 사용하도록 한다. Atropine 독성을 평가하는 지표로는 의식 혼란, 고열, 장음감소 등이 있으며 주기적으로 확인하여야 한다[14]. 뜨겁고 공기가 잘 통하지 않는 환경에서는 체온감시 및 조절에도 특히 주의해야 한다. Atropine 투여 시에는 심전도 감시가 필요하다. 0.1-0.4 mg의 소량 정주 시에는 서맥이 유발될 수 있다. 소량의 atropine 사용으로 인해 유발된 서맥은 atropine의 추가 투여에 의해 대개 정상으로 회복된다.

국내 보고에 의하면 atropine을 투여 받은 환자 51명 중 27명에서 정신증이 발생하였는데, 투여 후 정신증 발현까지의 시간은 평균 53.3시간이었고, 평균 292.4 mg (1.5-2,241 mg)이 투여되었다. 정신증의 임상 양상으로는 흥분과 과민반응이 모든 환자에게 나타났고, 혼돈상태가 10명, 환청 및 환시가 10명, 부적절한 언어표현 8명, 경련이 2명에서 관찰되었다[26]. 이러한 atropine 정신증은 과용량으로 인한 과도한 무스카린성 효과로 치료과정에서 흔히 볼 수 있는데, 가역적 변화이므로 무리하게 진정제로 조절하지 않고 atropine 감량만으로 대부분 호전된다.

미국 FDA 임신범주 C로 분류된다. 태반을 통과할 수 있어 태아의 심박동에 영향을 끼치고, 호흡도 억제할 수 있다.

수유모가 투여받았을 경우 모유로도 이동하므로 수유 시 빈맥 등의 부작용을 일으킬 수 있다.

2. Pralidoxime

Pralidoxime (2-pyridine aldoxime methylchloride, 2-PAM)은 콜린에스테라제 효소를 재활성화시키는 생화학적 해독제로 임상적 증상이 있는 유기인제 중독에 사용된다. 무스카린성, 니코틴성 증상의 치료에 모두 효과적이며 근육 및 횡격막 마비, 속상수축, 근경련 등의 니코틴성 증상과 혼수, 경련 등의 중추신경계 증상에 효과가 있다[2]. 자원자 임상시험에서 pralidoxime의 분포용적은 0.8 L/kg이며, 반감기는 75분 정도이다. 12시간 이내에 신장으로 80%가 배설된다[27]. 국내에서 시판되는 것은 pralidoxime chloride로 파무에이 500 mg/20 mL 주사제가 있다.

1) Pralidoxime의 종류

Oxime 중 세계적으로 pralidoxime이 가장 널리 사용되며 4가지 형태가 존재한다. 가장 많이 사용되는 pralidoxime chloride, 영국에서 주로 사용하는 pralidoxime mesylate, 일본, 인도, 호주 등에서 사용하는 pralidoxime iodide, 그리고 pralidoxime metilsulfate가 있다[28]. Pralidoxime의 dihydropyridine 유도체인 pro-2-PAM은 2-PAM의 전구약물로 작용하며 혈액뇌장벽을 투과하므로 2-PAM을 투여한 경우보다 뇌에서 농도가 13배 정도 증가하였다[29]. 하지만 독성 부작용 때문에 활발한 연구가 진행되지 못하고 있다. Obidoxime은 국내에서 구할 수 없는 제제이나 분자당 두 개의 활성 부위를 가지고 있어서 pralidoxime 보다 더 효과적일 것이라고 생각하고 있다[30]. 우려되는 단점으로는 20명 가운 데 한 명꼴로 obidoxime으로 재활성화된 산물이 적절히 대사되지 않아서 AChE가 다시 억제될 수 있다는 것이다[31].

2) Pralidoxime의 작용기전과 속성

유기인제와 AChE 결합물은 공유결합으로서 자발적으로 분리되는 것은 매우 느리나, pralidoxime은 이 결합물로부터 유기인제를 분리시켜 AChE를 재활성화시킨다. 그러나 시간이 지나면서 속성(aging)이라고 불리는 구조적 변화를 일으키게 되면 자발적으로나 pralidoxime 투여로 재활성화되지 않는다[32].

과거에는 유기인제에 노출된 후 24-48시간이 지나면 AChE의 속성이 일어나 비가역적으로 불활성화 되기 때문에 빠른 시간 안에 투여하여야만 효과를 기대할 수 있다고 생각하였다. 그러나 이는 초기의 실험실 연구에서 비롯된 것으로 결합력이 강한 몇몇 화합물을 대상으로 혈장 콜린에스테라제 활성도를 측정했기 때문에 인체에 직접 적용하기는 어렵다[33]. AChE가 재활성화되는 정도는 유기인제와 pralidoxime의 화학적 구조나 그 농도에 따라 다르다고 알려졌다[5]. 또한 AChE의 재활성화와 그 속성의 발생은 diethyl계 유기인제가 dimethyl계보다 훨씬 더 느리게 진행된다[32]. 이런 사실은 pralidoxime의 효과가 어느 종류의 유기인제에서도 동일하게 나타나지 않을 가능성을 시사한다. 따라서 노출 후 시간이 어느 정도 지났는지라도 pralidoxime에 반응하는 경우가 있으므로 투여를 시도해 보아야 한다. 그러나 얼마나 많은 양의 유기인제에 노출되었는지와 pralidoxime을 얼마나 빨리 투여하는지가 임상적으로 더 큰 의미를 갖는다. 한편 지용성이 큰 유기인제일수록 체내의 지방에 저장되어 있다가 서서히 재분포되면서 서방형 제제처럼 작용하기 때문에 수일 동안 지속적으로 작용을 나타낼 수 있다. 따라서 pralidoxime 치료효과에 대한 절대적인 시간 기준은 없다.

Pralidoxime은 atropine이 효과가 없는 니코틴성 증상의 치료에 중요하다. 투여후 10-40분 이내에 근육을 향상시키며 이런 작용은 호흡근의 유지에 필수적이다. Pralidoxime은 AChE를 재활성화시켜 아세틸콜린이 분해되도록 하며, atropine은 콜린성 수용체에서 아세틸콜린의 효과를 억제함으로써 상승작용을 일으킨다. 그러므로 pralidoxime은 단독으로 사용하지 말고 항상 atropine과 함께 사용해야 한다[2]. Carbamate 중독에서 pralidoxime이 금기라고 여겨진 적이 있었다. 이것은 동물 실험에서 carbamate의 일종인 carbaryl의 독성이 pralidoxime 단독 치료군에서 악화되었다는 보고에 근거한 것이다[34]. 그러나 atropine을 pralidoxime과 함께 사용한 경우에는 생존이 향상되었다[3].

Pralidoxime이 중추신경계 증상에 효과가 있는지에 대해서는 논란이 있다. 화학 구조상으로는 혈액뇌장벽을 통과하지 않을 것으로 생각되며 동물 실험에서도 10% 정도만 중추

신경계로 이행하는 것으로 나타났다[35]. 하지만 parathion 중독으로 혼수상태인 3세 환아에게 pralidoxime 500 mg을 투여하였는데, 뇌파검사의 극적인 호전과 함께 의식이 정상화되었다는 보고가 있다[36].

3) 용량과 투여방법

Pralidoxime은 빠르게 투여하면 가끔 심정지와 연관되기 때문에 30분에 걸쳐 천천히 투여하는 것이 좋다. 또한 천천히 투여하면 pralidoxime과 AChE의 결합으로 나타나는 일시적 AChE 억제로 인한 근육약화를 방지할 수 있다.

① 초기 투여 및 유지용량

현재 WHO의 권장요법은 증상의 중증도에 따라 성인에게 최소한 30 mg/kg, 소아에게 25-50 mg/kg을 정맥 주사하는 것이다. 유지 용량으로는 8 mg/kg/hr(최대 650 mg/hr)을 권장한다[2,37]. 연속 정주의 소아 용량은 시간당 10-20 mg/kg이다. 그러나 이러한 요법은 동물실험에서 효과적인 농도를 유지할 수 있는 투여방법에 근거한 것으로 pralidoxime의 최적 용량은 아직 확립되지 않았다. 더 이상 효과가 없는 최고용량이 있을 가능성과 유기인제의 종류별로 효과가 다를 것이라는 점이 적절한 용량을 결정하기 어렵게 한다. 제조회사에서 권장하는 사용법은 성인에게 1-2 g을 생리식염수 100 mL에 혼합하여 15-30분 동안 정주하는 것이다. 자원자 연구에서 연속 정주 방법이 간헐적 투여에 비해 혈중 농도를 안정적으로 유지하는 것으로 밝혀졌다[38]. Pawar 등[39]은 2 g의 부하용량 투여 후 고용량의 pralidoxime을 연속 정주(1 g/hr) 하는 것이 저용량의 간헐 투여(4시간마다 1g)에 비해 중증도의 유기인제 중독 환자의 기계호흡 기간과 사망률을 감소시켰다고 보고하였다. 그러나 이 연구에서는 pralidoxime을 48시간만 투여하였으므로 이 결과를 다양한 형태의 유기인제 중독의 경우에 적용하기에는 무리가 있다.

② 적절한 치료기간

과거에는 1-2일만 사용하도록 하였으나 숙성이 일어나는 시간이 다양하기 때문에 절대적인 시간 기준은 없다[40]. 유기인제 중독의 증상 및 징후는 보통 수 분만에 나타날 수 있지만 fenthion과 같은 지용성 약제는 증상 발현이 24시간까지 지연되는 경우도 있다[4]. 이처럼 증상이 늦게 나타나거나 치료가 늦어진 경우에는 pralidoxime의 치료 기간을 연

장할 필요가 있다. 많은 양의 유기인제에 노출된 심한 중독의 경우 독성물질의 재분포가 지속될 수 있으므로, 유지 용량의 pralidoxime 투여는 환자의 임상적 반응을 보면서 계속 조절하여야 하며, 경우에 따라서는 상당히 오랜 기간 동안의 투여가 필요할 수도 있다[4]. 증상이 호전되고 atropine을 중단한 후 최소한 24시간까지 계속 투여하라는 연구자도 있다[40]. 중간형 증후군이나 지연성 신경병증을 예방하는 치료는 확립되어 있지 않으나, pralidoxime 치료를 조기에 시작하면 도움이 될 것이라는 의견이 있다[41].

4) 기존의 임상연구

유기인제 중독 환자에서 pralidoxime의 치료 효과를 보기 위한 임상 연구들이 많이 시행되었다. 먼저 1990년대에 인도나 스리랑카에서 시행된 연구들은 치료 효과를 증명하지 못하고 임상적 유용성이 없다고 하였다[42]. 이에 반하여 pralidoxime의 사용을 옹호하는 연구자들은 pralidoxime이 임상적으로 유용하지 않다는 연구들에서 용량이 너무 적었다고 지적하며, 효과를 보기 위해서는 부하용량으로 30 mg/kg 투여 후에 8 mg/kg/hr 이상으로 주입하여야 한다고 주장하였다[42]. 그러나 스리랑카에서 시행되어 2009년 보고된 Eddleston 등[43]의 무작위 대조연구에서도 위약에 비하여 pralidoxime의 효과를 증명하지 못하였다. 2011년 발표된 급성 유기인제 중독에서 oxime 사용에 대한 Cochrane 체계적 고찰에서는 지금까지 발표된 관련 논문 중 무작위 대조군 임상연구 7건이 자세히 검토되었다[42]. 검토 대상이 된 연구들에서는 환자의 기본 상태가 다양하고, oxime의 용량도 각각 다르며, 치료가 지연된 것이 많을 뿐 아니라 유기인제의 종류를 고려하지 않은 점 등으로 보아 그 해석에 제한이 있음을 지적하였다. 그렇지만 이 연구는 oxime이 해로운지 혹은 유용한지를 언급하기에는 현재의 자료가 불충분하다고 결론을 맺었다. 또한 2009년 Eddleston 등[43]이 위약과 WHO의 pralidoxime 권장 용량을 비교한 무작위 대조연구에서, pralidoxime은 혈중 AChE를 재활성화 시키기는 하였으나 임상적 유용성은 없었고 오히려 해로운 경향을 보였다고 보고하였다. 이런 연구들을 보면 pralidoxime 사용에 의문이 들 수 있으나, 여기서 우리는 유기인제 급성중독의 현실을 잘 이해할 필요가 있다. 국내에서 흔히 접하는

유기인제 급성중독은 대개 자살기도에 의한 것이어서 일반적으로 음독량이 많은 경우가 빈번하다. 음독량이 많으면 심한 중독을 일으킬 뿐 아니라 유기인제는 지용성이므로 체내 지방조직에 분포되어 축적된 상태에서 시간이 지남에 따라 지속적으로 재분포 되어 혈중으로 유리되므로 회복에 오랜 시간이 필요하다. 그러므로 실제 pralidoxime의 치료는 몇 주가 걸릴 수도 있다[4]. 그런데 pralidoxime의 유용성에 부정적 의견을 보인 연구에서는 모두 투여기간이 며칠 이내로 짧았고 길어야 일주일이었다. 이런 정도의 기간은 많은 양의 심한 중독환자의 치료에는 너무 미흡하므로, 이런 연구들의 결과를 해석할 때 조심하여야 한다.

Pralidoxime에 대한 임상적 반응은 그 종류에 따라 차이가 크다고 알려져 있다. 전향적 연구 결과에 따르면 chlorpyrifos 같은 diethyl 화합물은 pralidoxime 치료 후에 사망률이나 기관삽관 빈도가 dimethoate, fenthion과 같은 dimethyl 화합물에 비해 훨씬 줄어들었다고 한다[44]. 이러한 차이는 전술한 바와 같이 AChE의 숙성이 일어나는 속도는 diethyl 계가 dimethyl 계보다 더 느려서 pralidoxime에 반응할 수 있는 기회가 더 많았기 때문으로 보인다.

5) 이상반응 및 주의사항

빠른 속도로 정맥주사 하는 경우 갑작스런 심정지나 후두 연축, 근육 강직과 관련된 호흡정지가 발생할 수 있다[41]. 투여 속도에 따라 일시적인 어지러움, 시력의 혼탁, 이완기 혈압의 상승이 나타날 수 있다. 혈압 상승이 45 mg/kg의 용량에서 발생하여 수 시간 지속된 경우가 있었는데 phentolamine의 사용으로 호전되었다[45]. 위약 대조군에 비해 pralidoxime 사용군에서 빈맥과 고혈압을 보이는 환자가 많았다. 기타 부작용으로는 가벼운 creatine kinase 상승, 피부 발진, 오심, 간효소 상승, 시력 혼탁, 복시, 동공확장 등이 관찰되었다. 가장 흔한 실수는 atropine을 oxime과 함께 또는 미리 투여하지 않는 것이다[2]. Pralidoxime은 신장으로 배설되므로 신부전 환자에게는 용량을 감량하여야 한다[27].

신경가스에 대한 해독제

1995년 음진리교의 도쿄 지하철 sarin 가스 테러 이후 신

경가스에 대한 경각심이 고조되었다. 화학무기로 사용되는 tabun (GA), sarin (GB), soman (GD), VX 등의 신경가스 역시 AChE를 억제하므로 atropine과 pralidoxime을 해독제로 사용할 수 있다. 신경가스는 짧은 시간 안에 숙성되는데, 특히 soman은 수분만에 숙성되므로 기존의 pralidoxime 치료는 한계가 있다[40]. Oxime 중 HI-6는 숙성이 완전히 진행된 유기인제-AChE 결합체에도 작용하므로 신경가스 중독의 치료로 기대를 모으고 있다[40]. 그렇지만 유기인제 중독에는 덜 효과적이며 아직 부작용이 완전히 규명되지 않은 상태이다[30].

신경가스용 해독제는 보통 자동주사기의 형태로 사용되는데, 국내에서는 K-Mark 1이 군용으로 생산되고 있다. K-Mark 1은 atropine과 pralidoxime 주사기가 함께 포장되어 있으며, 개인 구매는 불가능하다. 미국의 경우 atropine과 pralidoxime 자동주사기를 군용으로 승인한데 이어 응급의료 종사자들도 사용할 수 있도록 승인하였다. 대량 환자 발생과 같은 재난 상황에서는 병원의 약물 재고량이 부족하게 되는데, atropine을 분말로 보관하면 2 g을 이용하여 30분 만에 6 mg 주사기 100개를 만들 수 있다고 한다[46].

결론

유기인제 중독은 비교적 흔하며 신속히 대처하지 않으면 사망을 초래할 수 있는 응급 상황이다. 적절한 기도확보와 산소투여 및 인공환기 등의 일반적 치료와 함께 응급 해독제인 atropine과 pralidoxime을 적절히 사용한다면 생존 가능성을 높일 수 있다. Pralidoxime의 효용성에 대해서는 논란이 많으나, 우리나라에서 흔히 볼 수 있는 다량의 유기인제 음독으로 인한 심한 중독의 경우에는 적정량을 환자상태에 따라 충분한 기간 동안 투여하는 것이 필요할 수 있다.

핵심용어: 유기인제; 중독; 해독제; Atropine; Pralidoxime

REFERENCES

1. Lee MJ, Kwon WY, Park JS, Eo EK, Oh BJ, Lee SW, Suh JH, Roh HK. Clinical characteristics of acute pure organophosphate compounds poisoning: 38 multi-centers survey in South Korea. J Korean Soc Clin Toxicol 2007;5:27-35.



2. Bird S, Traub SJ, Grayzel J. Organophosphate and carbamate poisoning [Internet]. Waltham: UpToDate; 2013 [cited 2013 Nov 12]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/organophosphate-and-carbamate-poisoning?source=search_result&search=Organophosphate+and+carbamate+poisoning&selectedTitle=1%7E14.
3. Harris LW, Talbot BG, Lennox WJ, Anderson DR. The relationship between oxime-induced reactivation of carbamylated acetylcholinesterase and antidotal efficacy against carbamate intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;98:128-133.
4. Merrill DG, Mihm FG. Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 1982;10:550-551.
5. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Ligtenstein DA, Marrs TC, Szinicz L, Vale JA, Haines JA. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000;12:22-37.
6. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2004;46:5-9.
7. Sahin I, Onbasi K, Sahin H, Karakaya C, Ustun Y, Noyan T. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:175-177.
8. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:761-763.
9. Sevim S, Aktekin M, Dogu O, Ozturk H, Ertas M. Late onset polyneuropathy due to organophosphate (DDVP) intoxication. *Can J Neurol Sci* 2003;30:75-78.
10. Peter JV, Jerobin J, Nair A, Bennett A, Samuel P, Chrispal A, Abraham OC, Mathews KP, Fleming JJ, Oommen A. Clinical profile and outcome of patients hospitalized with dimethyl and diethyl organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:916-923.
11. Suh JH, Roh HK. A case of amitraz insecticide intoxication after ingestion of large amount. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:52-56.
12. Oh M, Go Y. General anesthesia using atracurium for patient with acute organophosphate poisoning: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2006;51:233-235.
13. Eddleston M, Roberts D, Buckley N. Management of severe organophosphorus pesticide poisoning. *Crit Care* 2002;6:259.
14. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide: a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004;8:R391-R397.
15. Karakus A, Celik MM, Karcioglu M, Tuzcu K, Erden ES, Zeren C. Cases of organophosphate poisoning treated with high dose of atropine in intensive care unit and the novel treatment approaches. *Toxicol Ind Health* 2012 Sep 25 [Epub]. DOI:10.1177/0748233712462478.
16. Dickson EW, Bird SB, Gaspari RJ, Boyer EW, Ferris CF. Diazepam inhibits organophosphate-induced central respiratory depression. *Acad Emerg Med* 2003;10:1303-1306.
17. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007;334:629-634.
18. Ali-Melkkila T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:633-642.
19. Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of current recommended regimens of atropinization in organophosphate poisoning. *J Med Toxicol* 2013 Jul 31 [Epub]. DOI: 10.1007/s13181-013-0324-9.
20. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971;50:475-492.
21. Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW. Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med* 2003;10:295-298.
22. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol* 2012;8:108-117.
23. Perera PM, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson AH. Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:513-518.
24. LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;24:69-76.
25. Borowitz SM. Prolonged organophosphate toxicity in a twenty-six-month-old child. *J Pediatr* 1988;112:302-304.
26. Park JH, Park YJ, Kim SP, Cho SH, Kim SJ, Cho NS. Analysis of atropine induced psychosis in substance abuse patients. *J Korean Soc Emerg Med* 2006;17:336-343.
27. Sidell FR, Groff WA. Intramuscular and intravenous administration of small doses of 2-pyridinium aldoxime methochloride to man. *J Pharm Sci* 1971;60:1224-1228.
28. Eyer P, Eddleston M, Thiermann H, Worek F, Buckley NA. Are we using the right dose?: a tale of mole and gram. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:451-452.
29. Rump S, Faff J, Borkowska G, Ilczuk I, Rabsztyn T. Central therapeutic effects of dihydroderivative of pralidoxime (pro-2-PAM) in organophosphate intoxication. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978;232:321-332.

30. Worek F, Backer M, Thiermann H, Szinicz L, Mast U, Klimmek R, Eyer P. Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:466-472.
31. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003;22:165-190.
32. Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Zilker T. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* 1999;107:233-239.
33. Davison AN. Return of cholinesterase activity in the rat after inhibition by organophosphorus compounds. I. Diethyl p-nitrophenyl phosphate (E 600, paraoxon). *Biochem J* 1953;54:583-590.
34. Lifshitz M, Rotenberg M, Sofer S, Tamiri T, Shahak E, Almog S. Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. *Pediatrics* 1994;93:652-655.
35. Sakurada K, Matsubara K, Shimizu K, Shiono H, Seto Y, Tsuge K, Yoshino M, Sakai I, Mukoyama H, Takatori T. Pralidoxime iodide (2-pAM) penetrates across the blood-brain barrier. *Neurochem Res* 2003;28:1401-1407.
36. Lotti M, Becker CE. Treatment of acute organophosphate poisoning: evidence of a direct effect on central nervous system by 2-PAM (pyridine-2-aldoxime methyl chloride). *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:121-127.
37. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002;95:275-283.
38. Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:289-295.
39. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2136-2141.
40. Wiener SW, Hoffman RS. Nerve agents: a comprehensive review. *J Intensive Care Med* 2004;19:22-37.
41. Holstege CP, Baer AB. Insecticides. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:17-23.
42. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD005085.
43. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, Alder N, Mohamed F, Senarathna L, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, von Meyer L, Dawson AH, Sheriff MH, Buckley NA. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 2009;6:e1000104.
44. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, Juszczak E, Hittarage A, Azhar S, Dissanayake W, Sheriff MH, Szinicz L, Dawson AH, Buckley NA. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1452-1459.
45. Chang P, Ganendran A. Pressor action of pyridine-2-aldoxime in malathion poisoning. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5:125-130.
46. Kozak RJ, Siegel S, Kuzma J. Rapid atropine synthesis for the treatment of massive nerve agent exposure. *Ann Emerg Med* 2003;41:685-688.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 국내 약물 중독의 흔한 원인중 하나인 유기인제의 작용기전, 중독 임상 양상, 중독의 진단, 일반적인 치료 지침을 최신 연구 자료를 바탕으로 제시하였으며, 유기인제 중독에서 사용되는 해독제인 atropine과 pralidoxime의 작용기전, 용량과 투여 방법, 이상 및 주의사항에 대하여 기존에 보고된 연구와 자료를 근거로 체계적으로 정리하였다. 이에 국내에서 흔히 볼 수 있는 과량의 유기인제 음독 치료에 있어 아트로핀과 팜 사용 지침에 대한 내용을 한 논문에 요약했다는 것이 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]