경구 Ethanol을 이용한 급성 Ethylene Glycol 중독 치료 증례

인하대학교 의과대학 내과학교실

이승희, 김덕인, 김정구, 이금호, 임주한, 노형근

=Abstract=

A case of Oral Ethanol Treatment for Acute Ethylene Glycol Intoxication

Seung Hee Lee, M.D., Deok-In Kim, M.D., Jeong Gu Kim, M.D., Kum Ho Yi, M.D.,
Joo-Han Lim, M.D., Hyung-Keun Roh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inha University Collage of Medicine, Incheon, Korea

Ethylene glycol is used primarily as automobile antifreeze, and other industrial solutions as well. Ingestion can cause intoxication, showing metabolic acidosis, central nervous system depression, cardiovascular collapse, and renal failure, which is attributable to the biotransformation and accumulation of the toxic metabolites. A 41-year-old man was brought to the emergency room two hours after ingesting about 400 ml of antifreeze in a suicide attempt. His initial state was unremarkable except stuporous mental state, but he soon developed metabolic acidosis(pH 7.17), increased osmolar and anion gaps, and acute renal failure. Oral ethanol was administered via nasogastric tube and hemodialysis was performed twice together with intensive supportive care. He had an uneventful recovery and was discharged from the hospital 9 days after the ingestion. In order to prevent mortality and morbidity, early recognition and management of ethylene glycol toxicity is important.

Key words : Ethylene glycol, Metabolic acidosis, Osmolar gaps, Ethanol, Hemodialysis

서론

Ethylene glycol은 부동액으로 흔히 사용되고, 냉각제, 제빙액, 잉크, 접착제, 브레이크액 등 여러 산업 용매로 널리 사용되는 단맛이 나고 끈적거리며 비 휘발성, 무색, 무취의 수용성 물질이다¹⁾. Ethylene glycol은 외국에서는 사고 중독의 가장 흔한 원인중 하나로 알려져 있으나²⁾, 국내에서는 문헌보고도 드물고 통계자료도 없다.

Ethylene glycol의 대사는 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD) 의존형 형태로서 간에서 alcohol dehydrogenase에 의해 산화되어 glycoaldehyde로 되고 이는 aldehyde dehydrogenase에 의하여 빠르게 glycolic acid로 전환된다. Glycolic acid는 산화되어 glyoxylic acid를 거치면서 oxalic acid로 전환 되는데, 이 과정은 느리기 때문에 ethylene glycol 대사의 속도 조절 단계로서 이로 인한 glycolic acid의 축적이 ethylene glycol 중독시 나타나

교신저자 : 노형근

소 속 : 인하대학교 의과대학 내과학교실

주 소 : 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206 (400-711)

전 화 : (032) 890-3497, 팩스 : (032) 882-6578 E-mail : keunroh@inha.ac.kr

는 독성의 대부분에 관여한다^{3,4)}. 또한 ethylene glycol의 대사과정에서 NAD가 NADH로 전환하게 되고 이로 인한 높은 NADH/NAD 비율이 pyruvic acid를 lactic acid로 전환시켜 유산증을 일으켜서 대사성산증을 유발한다^{3,5)}. 이런 대사과정에서 생성된 대사산물들 중 특히 glycolic acid가 중추신경계를 억제하고 심장과 폐장을 침범하며 급성 신세뇨관 괴사 및 급성신부전을 일으켜 사망까지도 이르게 한다^{3,4)}.

Ethylene glycol 중독은 치료가 지연되면 생명을 위협하는 심각한 합병증을 초래하게 되므로 신속한 진단과 치료가 요구된다. 그러나 대부분의 병원에서 ethylene glycol의 혈중 농도의 측정이 가능하지 않아 삼투압차나 음이온차를 진단에 간접적으로 이용하고 있다³⁾.

저자들은 심한 ethylene glycol 중독 환자에서 적극적인 치료를 통하여 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

41세 남자 환자가 부동액 약 400 ml와 정신과 약물(haloperidol, sertraline, alprazolam, coxantin 등) 40알 정도를 음독한 후 점점 의식변화가 진행하여 2시간 만에 응급실에 내원하였다. 과거력상 편집증형 정신 분열증으로 외래 추적관찰하면서 약물 복용해오고 있던 환자로 내원 당시 신체 검사상 혈압은 120/90 mmHg, 맥박 91회/분, 호흡수 14회/분, 체온 36.2℃이었고 의식상태는 혼미하였으며 동공반사는 느렸으나 그 외 특이 소견은 없었다. 그리고 동맥혈가스 검사상 pH 7.32, PaCO₂ 43 mmHg, PaO₂ 117 mmHg, HCO₃ 22 mmol/L, SpO₂ 98%이었고 말초혈액검사, 생화학검사, 소변 검사 등에서도 이상 소견은 없었다.

내원 후 바로 응급실에서 비위관을 삽입한 후 일단 위세척을 시행하였으나, 내원 1시간 30분 후

에도 의식이 계속 혼미한 상태이어서 기관 삽관 후 비위관을 통하여 활성탄을 주입하였다. 내원 6시간 후 활력징후가 맥박 136회/분, 호흡수 24회/분으로 증가하였고 체온은 39℃이었으며, 동맥혈가스 검사상 pH 7.17, PaCO₂ 19 mmHg, PaO₂ 100 mmHg, HCO₃ 7 mmol/L, SpO₂ 96%로 대사성산증이 진행하였다. 내원 7시간 후 중환자실 입원하였을 때 의식은 계속 혼미한 상태였고 동맥혈가스 검사상 대사성산증은 지속적으로 진행하였으며, 전해질은 Na/K/Cl 141/5.5/106 mEq/L, 소변검사항단백뇨(+), 혈뇨(4+), RBC many, calcium oxalate 결정이 보였고, 삼투압 차는 70 mOsm/L, 음이온 차는 28이었다. 바로 탄산수소나트륨을 정맥 주사하였고 내원 8시간째부터는 ethanol을 부하용량으로 37.5 g(25%, 150 cc)을 비위관을 통하여 주입한 후 계속하여 유지용량을 10 g/hr(25%, 40 cc/hr)으로 점적 주입하기 시작하였다. 내원 12시간째 지속된 치료에도 불구하고 동맥혈가스 검사상 pH 7.22, PaCO₂ 14 mmHg, PaO₂ 149 mmHg, HCO₃ 5 mmol/L로 호전되지 않아 혈액 투석을 시행하였으며, 이때에는 투여되는 ethanol을 20g/hr(25%, 80 cc/hr)으로 증량하였다. 3시간의 혈액 투석 후인 내원 15시간째에는 동맥혈가스 검사 소견은 pH 7.39, PaCO₂ 21 mmHg, PaO₂ 138 mmHg, HCO₃ 13 mmol/L로, 의식은 줄리는 상태로 호전되었다. 내원 24시간 후 의식은 명료해졌으나 동맥혈가스 검사는 pH 7.36, PaCO₂ 30 mmHg, PaO₂ 103 mmHg, HCO₃ 17 mmol/L, SpO₂ 98%이고, 삼투압 차는 29 mOsm/L, 음이온 차는 22정도로밖에 호전되지 않았고 BUN/Cr은 11/2.4 mg/dL로 신부전이 시작되어 한번 더 혈액투석을 시행하였다. 그 후 대사성산증은 거의 교정되고 삼투압 차는 정상화 되어 내원 37시간째 기관 삽관을 제거하였으며 내원 42시간째 ethanol 주입을 중단하였다. 내원 48시간째 BUN/Cr 23/3.0 mg/dL로 신부전은 약간 더 진행되었으나 이후로는 지속적으로 호전되었고,

처음에는 정상이던 혈색소가 제4병일에는 10.2 g/dL, 제6병일에는 8.7 g/dL로 빈혈이 진행하여 내시경검사를 시행하려 하였으나 환자가 거절하여 위손상은 확인하지 못하였다. 이후 점차 호전되던중 제9병일째 BUN/Cr이 14.4/2.5 mg/dL인 상태에서 자의 퇴원하였다.

고 찰

전통적으로 ethylene glycol 중독의 임상 양상은 흔히 3단계로 표현되어 왔다⁶⁾. 첫 단계는 주로 중추신경계 증상이 나타나는 시기로 ethylene glycol 섭취 후 30분에서 12시간 이내에 나타난다^{1,3,6)}. Ethanol 중독과 증상이 비슷하지만 휘발성이 낮아 특징적인 ethanol 냄새가 나지 않아 구분되며, 이때에는 술 취한 듯한 상태, 말 느려짐, 운동실조, 구역, 구토, 졸음, 경련, 혼수 등이 나타난다^{1,3)}. 본 증례에서도 음독 2시간 만에 내원한 처음에는 의식이 혼미하였고 동공 반사가 느린 것을 볼 수 있었다. 그러나 이 환자에서 이러한 혼미해질 정도의 의식변화는 ethylene glycol 자체에 의한 것이기도 하지만 환자가 함께 복용한 정신과 약물 역시 어느 정도 역할을 하였을 것으로 생각된다. 둘째 단계는 대사성산증과 심폐기능의 이상이 주로 나타나는 시기로 ethylene glycol의 섭취 12시간에서 24시간 사이에 나타나는데 이는 ethylene glycol이 대사되어 생성된 유기산들이 몸에 침착되어 나타난다^{1,3)}. 빈맥, 고혈압, 빈호흡, 대사성산증, 저칼슘혈증, 심부전, 폐렴 등이 나타날 수 있고 치료 받지 않으면 대부분 이 시기에 사망하므로 가장 적극적인 치료가 필요한 시기이다⁷⁾. 본 증례에서도 이 시기에 해당하는 기간동안 환자는 빈맥과 빈호흡이 나타났고, 내원시인 음독 2시간째에는 동맥혈의 pH가 7.32로 정상이었으나 음독 8시간이 경과하면서 pH 7.17로 대사성산증이 나타남을 볼 수 있었다. 셋째 단계는 독성 대사산물들의 배설과 관

계가 있다. 섭취 후 24시간에서 72시간 동안 나타나는데 신장에 손상을 일으켜 급성 신세뇨관 괴사, 혈뇨, 단백뇨, 신부전 등이 나타난다⁸⁾. 본 증례에서는 음독 26시간 후 대사성산증은 호전되고 있었으나 신부전이 진행되었으며, 비록 24시간 이전에 나타나기 시작했지만 처음에는 정상이던 소변에서 calcium oxalate 결정을 관찰할 수 있었고, 혈뇨와 단백뇨 소견을 보였다. 비록 이론적으로 3단계로 기술하기는 하지만 모든 경우가 일치하는 것은 아니며³⁾ 나타나는 시간에 차이가 있을 수도 있고 복용된 양이나 함께 섭취한 약 혹은 에탄올 투여 등의 여부에 따라 다르게 나타난다¹⁾. 그리고 항상 각 3단계가 다 나타나는 것은 아니고 한 단계만 두드러질 수 있으며 여러 단계가 겹쳐서 나타날 수도 있다⁹⁾.

또한 ethylene glycol 대사의 최종 산물인 oxalic acid는 칼슘과 반응하여 calcium oxalate를 형성하므로 저칼슘혈증이 나타날 수 있고, 장 점막, 간, 뇌, 심장, 폐장, 신장 등에 침착하여 조직 손상을 일으킬 수 있다^{7,10)}. 본 증례에서는 소변에서 calcium oxalate 결정이 발견되었는데 신속하게 대처하여 ethylene glycol의 대사를 억제하고 혈액투석을 통해 배설을 촉진함으로써 저칼슘혈증을 일으킬 정도까지는 진행하지 않았고, 따라서 calcium oxalate 결정에 의한 조직손상은 거의 없었던 것으로 추정된다. 급성 신세뇨관 괴사는 calcium oxalate 결정에 의해 나타나기도 하지만 ethylene glycol의 대사산물들(특히 glycolic acid)이 신세뇨관에 직접적으로 영향을 미치기도 한다³⁾. 췌도나 무뇨를 동반한 신부전은 가장 심각한 경우이지만 적절한 치료만 이루어지면 대부분 가역적으로 보통 몇 주에서 수개월 내에 회복된다고 알려져 있다¹¹⁾. 본 증례에서도 내원 24시간 후 신부전이 진행되어 내원 48시간째 creatinine이 3.0 mg/dL까지 증가하였지만 이후로는 더 악화되지는 않았고, 점차 호전되던 중이었던 것으로 보아 회복되었을 것으로 생각된다.

본 증례에서는 환자가 부동액을 마셨다는 진술이 있었지만, 음독 후 환자가 혼미한 의식상태인 경우 ethylene glycol 중독의 진단에는 음이온차가 증가된 대사성산증, 증가된 삼투압차, 저칼슘혈증, 소변내 결정 등이 도움이 된다^{3,12)}. 음독 초기에 ethylene glycol이 아직 대사되기 전에는 삼투압차가 혈중 ethylene glycol의 농도를 반영한다고 볼 수 있다³⁾. 그러나 대사가 진행하여 ethylene glycol이 줄어들면서 삼투압차는 점차로 감소하고 산성 대사산물들에 의하여 음이온차가 증가하면서 대사성산증이 발생한다³⁾. 그러나 이런 소견들이 없다고 하여 심각한 ethylene glycol 중독을 배제할 수는 없다³⁾.

Ethylene glycol의 치료에서 가장 중요한 것은 치료시기를 늦추지 말아야 한다는 것이다. Ethylene glycol은 위장관을 통하여 빠르게 흡수되어 복용 후 1~4시간 정도이면 혈중 최고 농도에 도달한다¹²⁾. 본 증례에서는 음독 2시간 후에 내원하였으므로 이미 많은 양이 흡수되었을 시기이고 ethylene glycol은 활성탄에 흡착이 잘 안되는 물질이기는 하지만¹³⁾, 함께 복용한 정신과 약물이 있었으므로 위세척을 시행하고 활성탄을 사용하였다. 독성을 유발하는 것은 ethylene glycol의 대사산물인 glycolic acid를 비롯한 여러 유기산들이므로 alcohol dehydrogenase를 억제하는 ethanol이나 fomepizole을 투여하여 그 대사를 막아야한다¹⁴⁾.

Alcohol dehydrogenase를 억제하는 방법으로는 전통적으로 ethanol이 사용되고 있다. Ethanol은 ethylene glycol보다 alcohol dehydrogenase와의 결합력이 높아 경쟁적으로 작용하여 ethylene glycol이 대사되는 것을 억제한다¹⁴⁾. Ethylene glycol로부터 독성대사산물이 생성되는 것을 억제하기 위한 혈중 ethanol 농도인 100~150 mg/dL를 유지하기 위해서 ethanol 0.6 g/kg의 부하용량과^{3,9)} 130 mg/kg/hr 정도의 유지용량이 권장되기는 하나, 실제로는 ethanol 농도를 측정하면서 용량을 조절하여야

한다. Ethanol은 투석을 통하여 제거되므로 혈액 투석을 하는 동안에는 유지 용량을 2~3배로 증량하여야한다^{14,15)}. 본 증례에서는 ethanol을 부하용량으로 0.56 g/kg을 투여하였고 유지 용량은 150 mg/kg/hr로 하였으며 혈액 투석을 하는 동안에는 용량을 2배로 증량하였다. Ethanol 주입은 ethylene glycol의 혈중 농도가 2 mg/L 이하가 될 때까지 산혈증이 교정될 때까지 시행하는 것이 좋은데³⁾, 본 증례에서는 삼투압차와 대사성산증의 교정 정도를 고려하여 주입용량과 중단시기를 판단하였다.

Ethanol의 주입 방법은 5% 포도당 용액에 섞어 5~10% 용액으로 희석하여 정맥 주입하는 방법과, 주스 등의 음료수와 섞어 20~30% 용액으로 희석하여 경구 투여하는 방법이 있다¹⁶⁾. 정맥 투여는 경구 투여보다 신속하게 높은 혈중농도에 도달하고, 경구 투여 시 생길 수 있는 위장관계 증상을 피할 수 있으며, 의식이 없거나 비협조적인 환자에서도 시행될 수 있다는 장점이 있다¹⁶⁾. 그러나 정맥 투여용 ethanol을 조제하고 구하는 것이 어렵고, 고삼투압액이므로 정맥에 자극을 주고 정맥염이 생길 수 있다³⁾. 경구 투여법은 쉽게 사용될 수 있는 방법으로 정맥 투여보다는 느리지만 ethanol은 위장관으로 빠르게 흡수되어 1~4시간 후면 혈중 최고농도에 도달하게 되므로 유용하다¹⁷⁾. 그러나 위염이나 위출혈과 같은 위장관 손상을 일으킬 수 있으므로 위장관계 증상이 발생하면 내시경을 시행하여 확인하여야 한다⁹⁾. 본 증례에서는 25%의 ethanol을 경구 투여하는 방법을 택하였고 34시간 동안 지속 주입하였으며 총 ethanol 500 g이 사용되었다. 그러나 ethanol을 투여하면 중추신경계를 저하시키고, 저혈당에 잘 빠지며, 혈중농도를 자주 측정해야 하고, 효과적인 혈중농도를 유지하기가 어려우며 중환자실 치료가 필요하다는 단점이 있다⁹⁾.

한편, fomepizole은 alcohol dehydrogenase를 경쟁적으로 억제하고 ethanol보다 친화력이 높으며, 중추신경계 억제와 저혈당을 일으키지 않으면서,

효과적인 혈중 농도를 쉽게 유지할 수 있다는 장점을 가지고 있다¹⁸⁾. 그러나 값이 비싸고 아직까지 국내에서는 시판되지 않고 있는 실정이다.

Ethanol이나 fomepizole의 투여로 대사성산증의 진행을 막을 수는 있지만 이미 대사되어 생성된 ethylene glycol의 독성대사산물들은 그들이 자연 배설 될 때까지 몸에 남아있어 독성을 유발한다. 혈액 투석은 ethylene glycol 자체도 제거시켜줄 뿐만 아니라 이러한 독성 대사산물들을 효과적으로 제거하여 대사성산증을 교정한다^{5,19)}. Ethylene glycol의 반감기는 2.5~5시간이고 ethanol 투여시 17시간으로 연장되는데, ethanol 투여와 혈액 투석을 함께 시행하면 반감기가 2.5~3.5시간으로 단축된다²⁰⁾. 혈액 투석은 혈중 ethylene glycol 농도가 25 mg/dL 이상이거나 대사성산증, 의식변화, 신부전, 심한 전해질 장애 등이 있으면 시행하는 것이 좋다³⁾. 본 증례에서도 내원시 혼미한 의식변화를 보였고, 음독 8시간 이후에는 대사성산증이 진행하여 탄산수소나트륨을 정주하고 ethanol을 주입하였으나 대사성 산증이 호전되지 않아 혈액 투석을 두 차례 시행하였다.

또한 oxalic acid의 형성을 막기 위하여 보조 인자들을 사용할 수 있다. Thiamine(vitamin B₁)은 glycolic acid를 비독성 대사산물인 α-hydroxy-β-ketoadipic acid로 대사시키고, pyridoxine(vitamin B₆)은 glycolic acid를 glycine으로 대사시켜 oxalic acid의 형성을 줄여준다^{3,5)}. 본 증례에서도 thiamine과 pyridoxine을 투여해 주었으나, 이 두 보조인자들의 효과를 지지해주는 임상적인 자료는 아직 부족하다³⁾.

본 증례를 통해 ethylene glycol 중독에 있어서 빠른 진단과 적극적인 치료가 매우 중요함을 다시 한번 확인할 수 있었으며, 심한 중독이라고 판단되면 ethanol 사용과 혈액 투석을 적극적으로 고려하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Durg* 2001;61:979-88
2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, Drab A, Benson BE. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2001;19:337-95
3. Barceloux DG, Krenzelok EO, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:537-60
4. Clay KL, Murphy RC. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;39:39-49
5. Gabow PA, Clay K, Sullivan JB, Lepoff R. Organic acids in ethylene glycol intoxication. *Ann Intern Med* 1986;105:16-20
6. Kahn HS, Brothner RJ. A recovery from ethylene glycol (anti-freeze) intoxication; a case of survival and two fatalities from ethylene glycol including autopsy findings. *Ann Intern Med* 1950;32:284-94
7. Gordon HL, Hunter JM. Ethylene glycol poisoning. A case report. *Anaesthesia* 1982;37:332-8
8. Bobbitt WH, Williams RM, Freed CR. Severe ethylene glycol intoxication with multisystem failure. *West J Med* 1986;144:225-8
9. Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:127-43
10. Hantson P, Vanbinst R, Mahieu P. Determination of ethylene glycol tissue content after fatal oral poisoning and pathologic findings. *Am J Forensic Med Pathol* 2002;23:159-61
11. Davis DP, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. Ethylene glycol poisoning: case re-

- port of a record-high level and a review. *J Emerg Med* 1997;15:653-67
12. Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, Tomaszewski JE, Rosenberg FM, Wilson RB, Wolf BA, Shaw LM. *Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. Clin Chem* 1998;44:168-77
 13. Decker WJ, Corby DG, Hilburn RE, Lynch RE. *Adsorption of solvents by activated charcoal, polymers, and mineral sorbents. Vet Hum Toxicol* 1981;23:44-6
 14. Jacobsen D, McMartin KE. *Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. Med Toxicol* 1986;1:309-34
 15. Ekins BR, Rollins DE, Duffy DP, Gregory MC. *Standardized treatment of severe methanol poisoning with ethanol and hemodialysis. West J Med* 1985;142:337-40
 16. Julkunen RJ, Tannenbaum L, Baraona E, Lieber CS. *First pass metabolism of ethanol: an important determinant of blood levels after alcohol consumption. Alcohol* 1985;2:437-41
 17. Fraser AG, Hudson M, Sawyerr AM, Smith M, Rosalki SB, Pounder RE. *Ranitidine, cimetidine, famotidine have no effect on postprandial absorption of ethanol 0.8 g/kg taken after an evening meal. Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:693-700
 18. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, Kulig K. *Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. N Engl J Med* 1999;340:832-8
 19. Gonda A, Gault H, Churchill D, Hollomby D. *Hemodialysis for methanol intoxication. Am J Med* 1978;64:749-58
 20. Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, Bullock ML, Keane WF. *Ethylene glycol poisoning: pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. N Engl J Med* 1981;304:21-3