

Glufosinate ammonium 중독과 연관된 비경련뇌전증지속상태의 발작기 뇌파소견

최종석 이선주 정일억 정진만 박문호 권도영 김지연

고려대학교 의과대학 안산병원 신경과

Ictal Electroencephalographic Findings of Nonconvulsive Status Epilepticus Associated With Glufosinate Ammonium Poisoning

Jongsuk Choi, MD, Sun Ju Lee, MD, Illeok Jung, MD, Jin-Man Jung, MD, PhD, Moon Ho Park, MD, PhD, Do-Young Kwon, MD, PhD, Jiyeon Kim, MD

Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

J Korean Neurol Assoc 35(2):117-119, 2017

Key Words: Glufosinate ammonium, Epileptic seizures, Status epilepticus

바스타® (Bayer, Leverkusen, Germany)는 비선택적 제초제로서 glufosinate ammonium (GLA)과 계면활성제인 sodium polyxyethylene alkylether sulfate (AES)로 구성되어 있다. 바스타®는 1994년 국내에 소개된 이후로 사용량 및 음독환자가 점점 증가되고 있으며, 급성중독 시에 구역, 구토 등의 위장관계 증상뿐만 아니라 의식변화, 발작, 기억상실 등의 다양한 신경학적 증상을 일으킬 수 있다. 특히 발작의 경우 GLA중독 환자의 27-30% 정도에서 동반되며,¹ 뇌전증지속상태로 이어질 수도 있음이 보고되었으나,² 뇌파의 이상소견이 보고된 예는 아직 없다. 이에 저자들은 GLA중독과 연관된 비경련뇌전증지속상태의 발작기 뇌파소견을 보고하고자 한다.

로 왔다. 과거력에서 4년 전 고혈압, 고지혈증, 뇌경색을 진단받고 약물을 복용 중이었으며, 우울증 병력이 있었으나 투약은 하지 않았다. 발작이나 뇌전증의 과거력은 없었다. 활력징후는 안정적이었고 의식은 명료하였으며, 기타 신경학적 결손은 관찰되지 않았다. 흉부 X-선 및 심전도는 정상이었으며, 혈액검사에서 백혈구수가 10,860/μL, 혈액요소질소가 31.0 mg/dL로 증가되어 있었으나 크레아티닌, 간기능, 혈당과 전해질검사 및 암모니아 등은 정상이었다. 동맥혈검사에서 약간의 대사성 산증 소견을 보였다.

즉시 위세척과 활성탄을 투여하였으며, 응급실에서 상태를 관찰하던 중, 내원 12시간 후부터 묻는 말에 정확히 대답하지 못하는 등 의식이 혼미하였고, 내원 16시간 후부터는 의식이 깊은 기면으로 저하되며 호흡저하가 발생하여 기관내삽관을 진행하였다.

의식저하의 원인감별을 위해 내원 14시간 이후 시행한 확산강조자기공명영상에서는 특이소견이 관찰되지 않았으나, 이후 시행한 뇌파검사에서는 우측 측두엽에서 지속적인 극서파복합체가 보였고 배경파가 느려져 있었으며 알파파는 보이지 않았다(Fig. A). 임상적으로 명백한 발작은 없으나 의식저하와 함께 지속적인 발작 방전이 있었기 때문에 비경련뇌전증지속상태로 진단하고 lorazepam 4 mg을 주사한 이후 valproic acid 30 mg/kg을 부하용량으로 투여하였으나 의식 호전이 없어 지속뇌파모니터링(continuous EEG monitoring)을 시행하였다. 46시간 동안 진행한 지속뇌파모니터링 상 양측 측두부(F7, T1, F8, T2)에서 발작사이극파(interictal spike)

증 례

55세 남자가 내원 1시간 전 바스타® 200 mL를 음독 후 응급실

Received January 16, 2017 Revised March 3, 2017

Accepted March 3, 2017

Address for correspondence: Jiyeon Kim, MD

Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-5150 Fax: +82-31-412-5154

E-mail: jibeau@hanmail.net

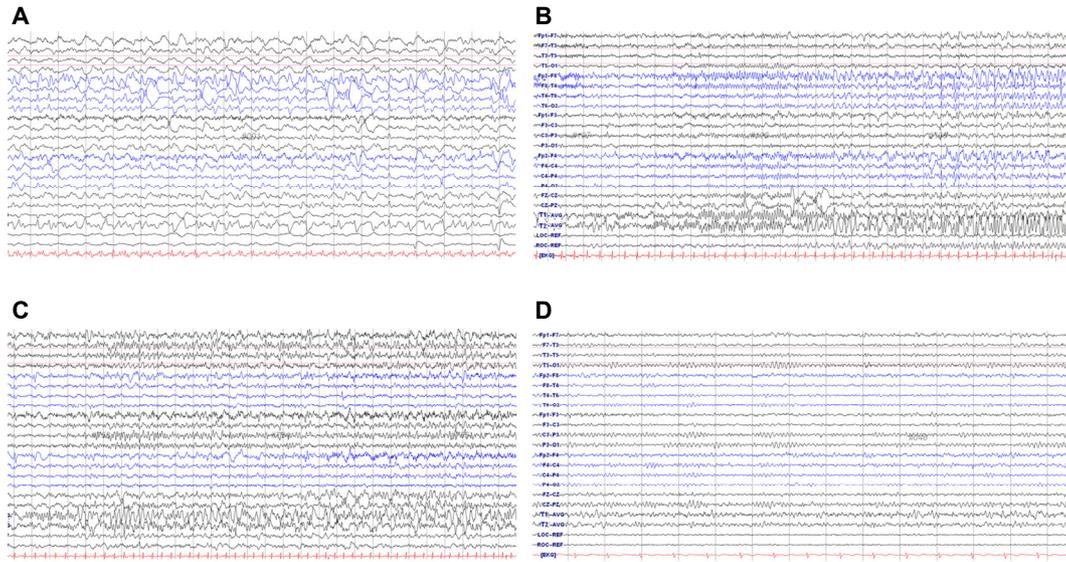


Figure. Serial changes of EEG. (A) The initial EEG shows sustained spike-and-wave activity on the right temporal area. (B, C) Continuous EEG monitoring conducted after administration of 4 mg intravenous lorazepam and 1,500 mg valproic acid revealed 21 electrographic seizures arising from bilateral medial temporal regions, each lasting up to 2 minutes. (D) The follow-up EEG recorded 6 days later shows normal alpha rhythm and no epileptiform discharges. EEG; electroencephalography.

가 관찰되었고, 21회의 발작방전이 첫 8시간 동안 관찰되었다. 발작방전은 우측(F8,T2)과 좌측(F7,T1) 측두부에서 독립적으로 시작되어 30초에서 2분간 지속되었고, 편측에 국한되어 전반화 되지 않는 양상이었다(Fig. B, C). 발작조절을 위해 levetiracetam 2,000 mg 을 추가 투여하였으며, 투여 1시간 이후부터 발작방전은 소실되었고, 투여 4시간 이후부터는 발작사이극과도 소실되어 전반적인 지속서파만 관찰되었다. 환자는 입원 4일 째 명료한 의식을 회복하였고, 입원 6일 째 다시 시행한 뇌파검사는 정상으로 회복되어 항경련제를 중단하였으며 이후에도 발작의 반복은 없었다(Fig. D). 입원 18일 째 환자는 음독 당시의 기억상실 이외에는 신경학적 이상소견이 없는 상태로 퇴원하였으며, 이후 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

GLA는 글루타메이트의 구조적 유사체로서, 인간과 동물에서 중추신경계의 흥분과 억제를 모두 유발할 수 있다.³ GLA중독 후 관찰되는 신경학적 증상은 GLA와 이의 대사물에 의하거나, GLA가 글루타메이트, 암모니아, 글루타민 사이의 불균형을 유발하여 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴ GLA는 글루타민 합성효소와 글루타민탈탄산효소를 억제하여 글루타민과 감마아미노부티레이트(γ -ami-

no butyric acid, GABA)의 형성에 영향을 주며, 주로 NMDA수용체를 통하여 신경계 증상을 나타낸다.⁴ 해마가 뇌 내에서 가장 높은 NMDA수용체 농도를 보인다는 사실을 감안할 때, GLA에 의한 NMDA수용체의 과도한 자극이 해마의 손상을 일으켜 기억상실과 발작 등의 증상을 일으키는 것으로 보인다.⁵

최근 흰 쥐를 이용한 동물실험에서 GLA중독에 의한 발작이 해마의 NMDA수용체 활성화와 직접 관련되어 있음을 뇌파검사 및 c-Fos 면역조직화학염색검사를 통해 확인하였으나,⁶ 실제 환자에서 발작의 시작부위가 뇌파검사를 통해 확인된 예는 아직 없다. 국내에서도 GLA음독 이후 발생한 뇌전증지속상태 1예와² 경련과 의식변화를 보인 뇌병증 사례가 보고되었으나,⁷ 경련 당시의 뇌파소견은 확인되지 않았다.

본 증례에서 저자들은 GLA음독 후 의식저하를 보인 환자를 지속뇌파모니터링을 통해 비경련뇌전증지속상태로 진단하였으며, 양측 측두엽 부위에서 독립적으로 시작되는 반복적인 발작방전을 확인하였다. 이는 해마의 이상을 원인으로 제시하는 다른 실험 논문에 부합하는 소견이다. GLA중독의 27-30% 정도에서 발작이 유발되는 것으로 알려져 있고,¹ 측두엽에 국한된 발작방전의 경우 복합부분발작으로 발현하는 경우가 많으므로, 본 증례와 같이 뚜렷한 발작의 징후가 없다 하더라도 의식저하가 있는 모든 GLA중독 환자에서 뇌파검사를 시행하여 발작의 동반여부를 확인하고 적절히

치료하는 것이 중요하겠다.

본 증례는 바스타® 음독량이 200 mL로 비교적 많고, 발작, 의식 저하, 호흡부전 등 심한 임상양상을 나타냈음에도, 음독 당시의 기억상실 외에는 신경학적 이상소견 없이 회복하였으며, 이는 이전의 보고와도 일치하는 소견이다.² 최근의 동물 연구에서 GLA 75 mg/kg의 용량을 주입받은 흰 쥐는 별아교세포의 활성화와 발작은 유발되나 급성 및 지연성의 신경세포손상은 유발되지 않는다는 것이 확인되었다.⁶ 그러므로 의식저하와 발작 등의 중증 부작용이 발현된 환자라 할 지라도, 적절한 시기에 치료한다면 후유증 없는 완전한 회복을 기대할 수 있겠다.

하지만 MRI에서 이상신호를 보인 이전 증례에서는 추적검사에서 MRI 소견 및 임상 양상이 완전히 호전되지 않아 비가역 후유증을 남길 가능성도 배제할 수는 없으므로,⁷ GLA의 용량과 뇌영상검사에서의 변화 유무가 예후에 미치는 영향은 추후 연구되어야 할 것으로 보인다.

본 증례는 GLA 음독 후 발생한 발작에서 뇌파의 이상 소견이 확인된 첫 보고이며, 양측 측두엽에서 시작되는 발작방전을 확인하였다. 또한 GLA중독이 지속뇌파검사를 통한 뇌전증지속상태의 빠른 확인 및 적절한 초기 치료로 완전히 회복될 수 있음을 보여주는 증례이다.

REFERENCES

1. 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.
2. Wi DH, Chang H. Treatment of status epilepticus following glufosinate ammonium intoxication. *J Korean Epilep Soc* 2007;11:113-115.
3. Koyama K. Glufosinate and a surfactant: which component produces effects on the central nervous system in acute oral BASTA poisoning? *Vet Hum Toxicol* 1999;41:341.
4. 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.
5. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11:37-49.
6. Calas AG, Perche O, Richard O, Perche A, Paris A, Lauga F, et al. Characterization of seizures induced by acute exposure to an organophosphate herbicide, glufosinate-ammonium. *Neuroreport* 2016;27:532-541.
7. Kim JH, Yu I, Kim YD, Na SJ, Lee KO, Yoon B. Encephalopathy After Glufosinate Ammonium Intoxication. *J Korean Neurol Assoc* 2014; 32:113-116.