대한간질학회지 2003;7(2):125-129

발작과 의식저하를 동반한 급성 Methyl Bromide 중독 2예

조광덕[1] · 임수빈[1] · 이순금[1] · 최성훈[2] · 김태훈[2] · 한군희[3] · 송경일[3]

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 신경과학교실,[1] 내과학교실,[3] 서울아산병원 가정의학과학교실[2]

Two Cases of Methyl Bromide Intoxication with Seizures and Altered Mental State

Kwang Deog Jo, M.D.[1], Soo-Bin Yim, M.D.[1], Soon Keum Lee, M.D.[1], Seong Hoon Choi, M.D.[2], Tae Hoon Kim, M.D.[2], Koon Hee Han, M.D.[3] and Kyung Il Song, M.D.[3]

Department of Neurology,[1] Internal Medicine,[3] Kangnung Asan Hospital, Department of Family Medicine,[2] Seoul Asan Hospital, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Methyl bromide is presently used as a fumigant for insects in soil, grains or fruit in storage or transport. It is a neurotoxic agent and has been responsible a number of deaths or acute poisonings among occupationally exposed persons. We report 2 patients, who had worked fumigation warehouse, presented with seizures and altered mental state. The serum concentrations of bromide were elevated 32.9 and 42.5 mg/l, respectively. Brain MRI showed bilateral symmetric high signal intensities in the splenium of corpus callosum, the globus pallidus, the quadrigeminal plate, the periaqueductal gray matter, the red nucleus, the substantia nigra, the medial lemniscus, the pontine tegmentum, the dentate nucleus, and the medulla. There was no brain lesion in the other patient. Appropriate and supervised handling of the chemical and regular education to workers are important to avoid the risk of methyl bromide poisoning. (J Korean Epilep Soc 2003; 7(2):125-129)

KEY WORDS : Methyl bromide · Neurotoxicity · Seizure.

Methyl bromide (CH_3Br)는 상온에서 무색 무취의 기체 화합물로서 전체 고독성 농약 사용량의 약 반을 차지하는 저곡 해충약의 주성분이다. 또한 곡류나 과일류 재배시 사용하는 훈증소독제로서 투과력이 높고 폭발성이 없어서 국내에서도 점점 사용이 증가하고 있다.[1] 인체에는 주로 호흡기와 피부를 통해서 침입하여 급성 중독은 흡입 후 수시간 이내에 작열감, 발적, 수포와 같은 피부 증상과 기침, 호흡곤란 및 폐수종, 일과성의 구토, 현기증, 두통, 기면상태, 발작 등을 유발하고 심한 경우 인체에 치명적일 수도 있다.[2,3] 만성 중독 시에는 중추신경계 징후와 다발성 말초신경병증 및 시신경병증을 일으킬 수 있다.[4] 국내에서의 methyl bromide 중독에 관한 보고는 소독중인 원목창고에서 부주의로 발생된 급성 중독 1예[5]와 다발성 신경병증이 발생한 만성 중독 3예로 드물다.[4,6] 또한 methyl bomide 중독으로 사망한 부검 증례 보고는 많으나[7] 급성 중독시기에 중추신경 병변에 대한 뇌영상 소견은 매우 드물다.[6] 저자들은 같은 훈증업체서 근무하다가 methyl bromide에 의한 급성 중독으로 의식저하와 발작이 발생한 2예를 경험하였기에 뇌영상 소견과 함께 이를 보고하고자 한다.

Received 18 November 2003
Accepted 19 November 2003

Corresponding author: **Kwang Deog Jo, M.D.**, Department of Neurology, Kangnung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 415, Sacheon-myeon, Bangdong-ri, Kangnung 210-850, Korea
E-Mail: jkd@gnah.co.kr

증 례

증 례 1 :

32세 남자가 1일 전부터 갑자기 시작된 구음장애, 두통, 어지럼증 및 혼돈이 있어 개인 의원에서 수액치료를 받았으나 증상이 더 심해져서 내원하였다. 환자는 내원 15일 전부터 딸기 훈증업체에서 근무하였고 이틀마다 훈증실에서 저온창고로 딸기를 이송하였다. 평소 훈증작업은 6~7분동안 methyl bromide를 밀폐된 훈증실에 주입하여 2

시간을 휴증하였고 송풍기로 약 10분간 환기시킨 후에 이송 작업을 진행하였다. 내원 2일 전부터는 평소보다 작업양이 많고 일하는 인원이 적어 약 3~4분간만 환기시킨 후에 작업을 하였다. 과거력상 두부 외상이나 열성경련 및 뇌염의 병력은 없었고 사회력 및 가족력에는 특이 사항이 없었다.

이학적검사상 활력징후는 정상이었고 피부 발진은 없었다. 신경학적검사상 의식은 혼돈상태로 시간과 장소에 대

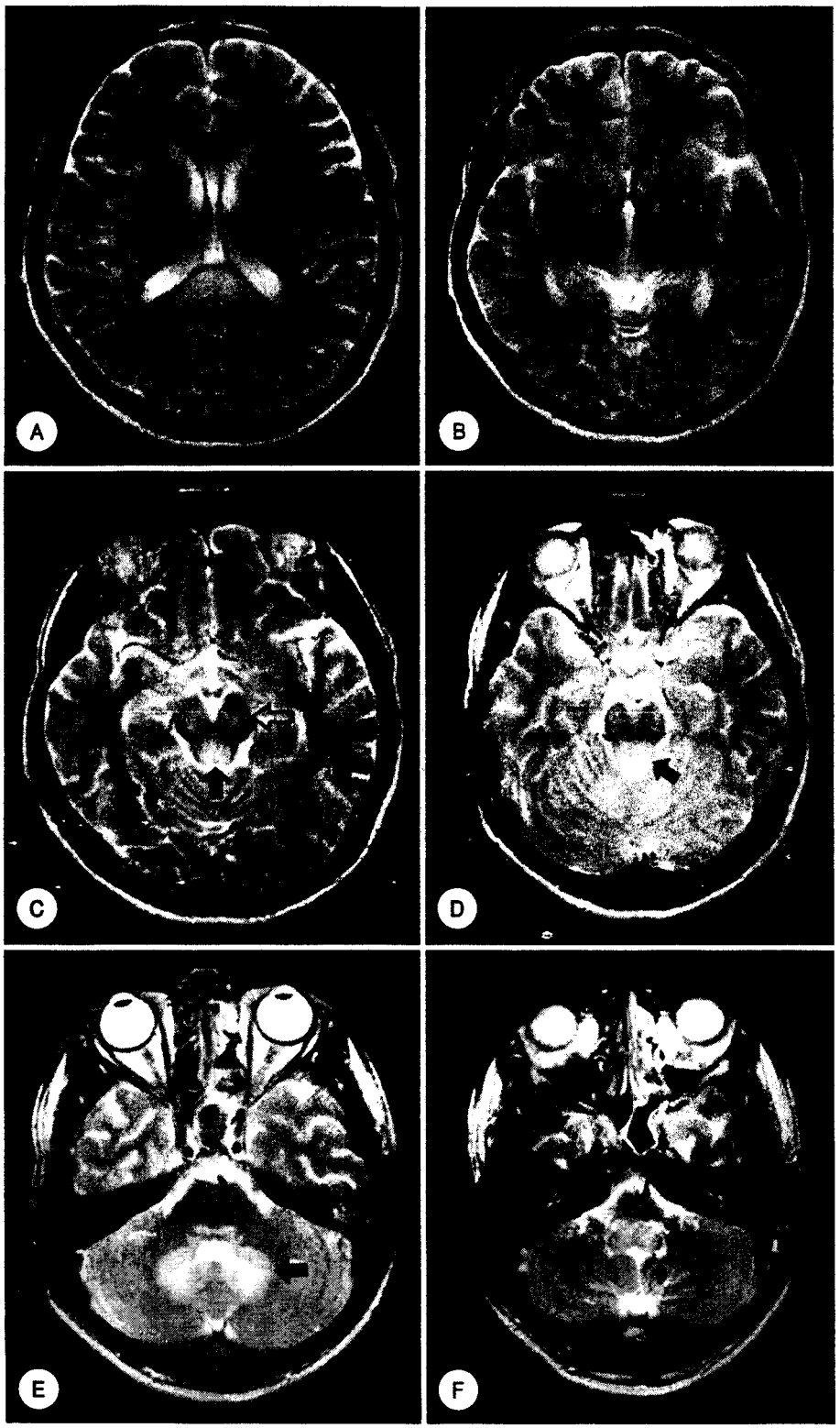

Fig. 1. T2 weighted axial MRI of case 1, obtained on the 5th hospital day, show bilateral symmetric high signal intensities in the splenium of corpus callosum (A), the globus pallidus (B), the quadrigeminal plate (C, closed arrow), the periaqueductal gray matter (C, closed arrow), the red nucleus (C, open arrow), the substantia nigra (C, open arrow), the medial lemniscus (C, open arrow), the pontine tegmentum (D), the dentate nucleus (E), and the medullar (F).

한 지남력이 감소되어 있었다. 경한 구음장애가 있었으며 근긴장도는 증가되었고 심부건반사는 항진되어 있었다. 뇌신경 및 감각계는 정상이었고 소뇌기능은 검사할 수 없었다. 경부강직은 없었으며 바빈스키 징후는 양성이었다. 응급실에 내원하여 2시간 후에 서서히 기면(lethargic) 상태로 되면서 양측 사지의 1회의 강직간대성 발작이 나타나며 당시 양측 안구가 위로 편위되었다. 즉시 lorazepam 4 mg을 정주한 후 발작은 멈췄으나 혼돈 상태로 몸과 사지를 계속 움직이며 협조가 되지 않는 상태여서 사지를 고정하고 다시 lorazepam 4 mg을 정주한 후 대퇴정맥 카테터를 삽입하였다. 이후 투석실로 이송하여 대퇴정맥 카테터를 통해 투석을 시행하였다.

내원 시 시행한 일반혈액검사, 혈당, 신기능, 전해질 및 혈청 오스몰 농도, 혈액응고검사는 정상이었다. 간기능은 GOT 50 IU/l, GPT 125 IU/l로 상승되어 있었다. 젖산은 23 mg/l로 약간 상승되었고 혈청 ketone은 음성이었다. 갑상선검사는 정상이었고 매독검사는 음성이었다. 투석 전 외국에 의뢰하여 측정한 bromide 혈중농도는 <400 μg/ml였고 내원 3일째 혈중농도는 32.9 mg/l로 증가되어 있었다. 심전도와 흉부 X-선은 정상이었다.

내원 2일째 더 이상 발작은 없었으나 의식은 기면성 상태로 이름을 부르면 눈을 뜨나 이름 이외의 대답은 할 수 없었고 명령 수행은 못하였으며 계속 일어서려고 하며 사지를 흔드는 자극과민성 상태가 지속되었다. 투석은 내원 2일째와 3일째에 모두 3회를 시행하였다. 투석 이후에도 지속적으로 의식은 기면성 상태였고 자극과민성 상태가 간헐적으로 나타나 lorazepam을 수시로 정주하였다. 내원 5일째에 시행한 뇌자기공명영상에서 뇌량의 팽대부, 담창구, 사구체(quadrigeminal bodies), 수도관주위 회색질(periaqueductal gray), 적핵, 흑색질, 내측섬유띠(medial lemniscus), 소뇌 치상핵(dentate nucleus), 교 피개 및 연수에 양측성의 대칭적인 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 내원 7일째 더 이상 증상의 호전은 없었고 전원을 원하여 타 종합병원으로 후송하였다.

증 례 2 :

30세 남자가 갑자기 시작된 발작을 주소로 타 종합병원을 경유하여 내원하였다. 내원 7시간 전부터 우측 다리의 떨림이 있다가 굳어지고 다시 회복되는 양상이 의식소실 없이 수초간 두 차례 있다가 약 10분 후 말이 어눌해지며 호흡곤란이 발생하였다. 이후 전신이 찢어지듯 아프며 두통이 발생하였고 우측 다리의 떨림이 다시 나타났고 이어서 몸 전체로 굳어지며 의식소실이 있었다. 119 구조대를 통해 타 종합병원으로 후송되었고 3회의 발작이 있어 diazepam 15 mg이 투여되었다. 환자는 증례 1 환자보다 하루 전에 내원하였는데 같은 훈증업체에서 내원 2주 전부터 근무하였다. 과거력과 가족력은 특이 사항이 없었고 사회력상 음주는 2~3일마다 소주를 1병씩 마셨으며 담배는 하루 1갑 정도 피웠다. 본원에 도착하자마자 3~4분간동안 안구 편위 없이 강직간대성 발작이 나타나 즉시 diazepam 10 mg을 정주하였다. 이후 의식회복 없이 1시간동안 4회의 강직간대성 발작이 나타나 phenytoin 1200 mg을 투여하였다.

내원 시 시행한 이학적검사상 활력징후는 정상이었고 신경학적검사상 의식은 diazepam 투여로 인해 진정상태였다. 근긴장도는 증가되어 있었고 심부건반사는 항진되어 있었다. 뇌신경, 감각계는 정상이었고 경부강직이나 다른 병적 반사는 없었다. 내원 1시간 후 깨어나면서 안구 편위 없이 양측 사지의 간대성 발작이 나타났다. 환자는 간대성 발작을 하면서도 질문에 대답할 수 있었으나 계속 움직이려는 자극과민성 상태여서 사지를 고정하고 lorazepam 12 mg과 midazolam 5 mg을 정주한 후 기관 삽관을 시행하였다. 이후 간대성 발작의 강도와 횟수는 감소하였으나 2~5분마다 약하게 나타나 phenobarbital 1400 mg을 투여하면서 중환자실로 이송하였다. 이후 인공호흡기로 환기하였고 대퇴정맥 카테터를 통해 투석을 시행하였다.

내원시 일반혈액검사, 혈당, 간기능, 신기능, 전해질, 소변검사, 암모니아, 젖산 및 혈청 오스몰 농도, 혈액응고검사, 척수액검사는 정상이었다. 투석 전 측정한 bromide 혈중농도는 <400 μg/ml였고 내원 3일째 혈중농도는 43.5 mg/l로 증가되어 있었다. 심전도, 흉부 X-선, 뇌단층촬영은 정상이었다. 내원 3일째 시행한 뇌파에서 간질파는 없었고 배경파는 주로 δ파로 θ파가 간헐적으로 나타났다.

내원 2일째 강직간대성 발작은 3회가 있었고 간헐적인 간대성 발작은 지속되었다. 특히 통증이나 자극을 주었을 때 심해지는 양상이었으며 midazolam을 시간당 3 mg으로 지속적으로 투여하였다. 투석은 내원 2일째와 3일째에 모두 3회를 시행하였다. 내원 3일째에도 발작은 비슷한 양상으로 나타나 midazolam과 함께 vecuronium을 시간당 4 mg으로 투여하다가 점차 용량을 올렸으며 내원 4일째 의식을 완전히 진정시키고 모든 근육이 마비가 되면서 간대성 발작은 관찰되지 않았다. 내원 6일째까지 의식은 midazolam과 함께 vecuronium 투여로 인해 완전히 진정상태로 7일째부터는 명령 수행이 약간은 가능한 상태가 되었고 내원 8일째에는 의식은 명료하여 기관지삽관을 제

거하였다. 감각이상과 운동마비는 없었으나 양측 상하지의 운동실조가 현저하게 나타났고 보행은 불가능하였다. 입원 8일째 기관지삽관 제거 후 시행한 뇌자기공명영상은 정상이었다. 이후 3개월간 물리치료를 하면서 보행은 가능한 상태로 호전되었고 상지에서 약간의 운동실조가 남은 상태이다.

고 찰

Methyl bromide는 1932년 처음으로 살충성이 인정된 훈증소독제로서 대부분 창고, 기타 저장지역, 열차, 혹은 빌딩의 소독과 토양의 각종 해충에 대한 구충작업에 사용된다.[6] 외국에서도 본 증례와 같이 농작물의 훈증과 토양 소독에 관계된 농부에게서 많이 발생되는데 그 원인은 소홀한 관리와 부적절한 취급에 의한다.[8] 본 증례도 methyl bromide 훈증 후에 적절한 환기를 하지 못해 중독이 발생된 것으로 생각된다. 국내에서는 본 증례를 포함하여 총 6예 중 5예가 methyl bromide를 사용하는 방역업체에서 근무하다가 중독이 발생하였고[4,6] 1예는 소독중인 원목창고에 부주의로 들어갔다가 발생 하였다.[5]

중독 증상은 methyl bromide의 농도나 노출된 시간 등에 따라 다르지만 흡입 후 수 시간 이내 급성기의 경증에서는 오심, 구토, 술에 취한 느낌, 전신권태감, 어지러움증, 두통 등이 일과성 또는 비특이적으로 나타나며 감기 증상으로 오인할 수 있다.[3,8] 중등도 이상에서는 접촉한 피부에 화끈한 느낌, 수포 및 홍반이 나타나며, 눈 증상으로 결막충혈이나 작열감, 호흡기 증상으로 호흡곤란, 객담, 폐수종, 신경계 증상으로 자극과민성 상태, 구음장애, 보행장애, 섬망 등이 나타난다.[2] 심한 경우 간대성 발작, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다.[7,9] 또한 중독 후에 영구적인 신경학적 혹은 정신과적 후유증이 발생할 수 있다.[2] 발작은 중증 중독의 주요 증상이며 항경련제에 난치성으로 발작을 억제하기 위해 barbiturate 투여와 함께 지속적인 뇌파 모니터링[3] 또는 근이완제의 투여가 필요하다.[10] 본 증례 2도 diazepam, lorazepam, phenytoin, midazolam, phenobarbital 투여에도 효과가 없다가 근이완제에 발작이 조절되었다. 간대성 발작은 대개 비대칭적, 다초점성(multifocal)이고 때로 전신성으로 나타나며 주로 자발적으로 또는 자극에 의해서도 유발된다.[3] 이러한 환자에서 뇌파는 다극서파 복합체(polyspike and wave complexes)가 간대성 발작과 일치되어 나타나거나[3,11] 정상 뇌파소견을 보이는 예도 보고하였다.[12] 본 증례 2는 간대성 발작이 심하게 나타났던 내원 2일째 뇌파검사를 시행했으나 극파나 다극서파는 보이지 않아 발작의 시작은 피질하에 있을 가능성도 있다. 그러나 이후에 뇌자기공명영상은 정상소견으로 나타나 병변은 확인할 수 없었다. 간대성 발작과 혼수 상태가 나타나면 소수만이 생존 할 수 있다고 보고[7]되고 있으나 최근에는 초기에 투석을 함으로써 효과적으로 치료할 수 있다.[8,13] 본 증례도 초기에 직업적인 methyl bromide 노출이 있었음을 확인 후 바로 투석을 시행하였고, 증례 1의 경우에는 결과를 알 수 없지만 증례 2의 경우에는 상하지에 약간의 운동실조가 남아있으나 현저한 호전을 보였다.

Methyl bromide 중독에 의한 신경병리 소견에 대한 보고는 드물다. Roche 등[14]은 급성 중독 이후 11일째에 사망한 남자에서 소뇌의 치상핵에 국한된 울혈, 부종, 신경세포 소실 및 신경교증을 보고하였다. Franken[15]은 두통으로 시작하여 매우 빠르게 전신 발작으로 진행되어 24시간 후에 사망한 28세 남자에서 양측성의 하구(inferior colliculi)와 소뇌 치상핵의 신경세포 소실과 신경교증을 보고하였다. Squier 등[7]은 소화기에서 유출된 중독으로 30일 후에 사망한 남자에서 대칭적인 유두체와 하구의 병변을 보고하였고 베르니케 뇌병증과 병리 소견이 유사하다고 하였다. Shield 등[9]은 국한된 혈관주위 출혈, 퇴행, 신경세포 소실 및 신경교증으로 이루어지며 위치는 대뇌피질, 사구체, 적핵(red nuclei), 올리브핵 및 상소뇌각에 있다고 보고하였다. Hauw 등[16]은 급성 중독으로 처음부터 혼수 상태, 전신간대성 발작이 있다가 만성 혼미(chronic stupor)로 8개월 후에 사망한 부검 소견에서 Shield 등이 보고한 병변 이외에도 해마, 시상, 중뇌수도관주위 회색질과 교 피개에 병변을 관찰하였고 하구 부위에 가장 심한 소견을 보고하였다.

Methyl bromide 중독으로 인한 뇌영상 소견의 보고도 매우 드문데 국내에서 이지훈 등[5]은 소독중인 원목창고에 부주의로 들어갔다가 중독이 발생한 35세 남자에서 20여일이 지난 후 뇌단층촬영상 양측 전두엽과 소뇌의 위축성 변화를 보고하였으나 추적검사는 시행하지 않았다. Yamano 등[8]은 급성 중독 34일 후에 뇌단층촬영상 경한 대뇌 위축을 보였다가 3개월 후 추적검사상 호전된 예를 보고하였다. 뇌자기공명영상 소견은 국내에서 박태혁 등[6]이 만성 중독 후 운동실조, 진전, 안진, 구음장애를 보였던 20세 남자에서 처음으로 확인하였다. 연수와 소뇌의 양측 측충부의 병변은 T2 강조영상에서 고신호강도로 나타났고 15일 후에 추적검사상 소뇌의 양측 측충부의 고신호강도

가 거의 사라지고 연수의 고신호강도 역시 감소하였다고 보고하였다. 본 증례의 경우 박태혁 등이 보고한 예와 비교하여 소뇌와 연수 부위 외에 더 광범위하게 뇌량의 팽대부, 담창구, 중뇌의 사구체, 수도관주위 회색질, 적핵, 흑색질, 내측섬유띠, 교 피개에 병변이 관찰되었다. 보고자마다 신경병리 및 뇌영상 검사에서 병변 위치가 차이가 나는 것은 아마도 처음에 methyl bromide에 노출된 양과 시간 그리고 사망까지 이르는 시간이 중요한 요소라고 생각되는데 위 언급한 연구들을 종합해보면 주된 병변은 소뇌, 연수, 중뇌 및 대뇌피질로 보인다. 본 증례는 이전에 보고되었던 신경병리 소견 외에도 뇌자기공명영상에서 뇌량과 담창구에 병변이 있는 것이 특이한 소견이라고 볼 수 있다.

국내에서 사용되는 전체 고독성 농약 중에서 methyl bromide가 가장 큰 비중을 차지하고 있으며 점점 사용이 증가하고 있는 상황에서 methyl bromide의 직업적 노출과 중독의 위험성은 증가될 것으로 생각된다. 또한 매우 드물지만 발작을 비롯한 다양한 신경계 증상을 일으킬 수 있는 methyl bromide 중독에 대한 응급처치와 이해가 필요할 것으로 생각되며, 본 증례와 같이 직업적 노출이 가장 위험하므로 방역작업 환경의 철저한 관리가 필요하다고 판단된다.

REFERENCES

1. Choi SJ, Hwang SH, Chun S, et al. Serum cholinesterase activities and serum bromide concentrations in farmers. Korean J Rural Med 1998;23(2):305-10.
2. Michalodimitrakis MN, Tsatsakis AM, Christakis-Hampsas MG, Trikilis N, Christodoulou P. Death following intentional methyl bromide poisoning: toxicological data and literature review. Vet Hum Toxicol 1997;39(1):30-4.
3. Hustinx WNM, van de Laar RTH, van Huffelen AC, Verwey JC, Meulenbelt J, Savelkoul TJF. Systemic effects of inhalational methyl bromide poisoning: a study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. Br J Ind Med 1993;50:155-9.
4. Choi KD, Shin JH, Kim DS, et al. A case of chronic methyl bromide poisoning associated with cerebellar ataxia, polyneuropathy and optic neuropathy. J Korean Neurol Assoc 2002;20(3):307-10.
5. Lee JH, Chung WC, Choi SY, Park KH, Kim SW. A case of methyl bromide intoxication with continual residual neurologic symptoms. Korean J Intern Med 1984;27(5):621-4.
6. Park TH, Kim JL, Son JE, et al. Two cases of neuropathy by methyl bromide intoxication during fumigation. Korean J Occup Environ Med 2000;12(4):547-53.
7. Squier MV, Thompson J, Rajgopalan B. Case report: neuropathology of methyl bromide intoxication. Neuropathol Appl Neurobiol 1992;18:579-84.
8. Yamano Y, Kagawa J, Ishizu S, Harayama O. Three cases of acute methyl bromide poisoning in a seeding farm family. Ind Health 2001;39:353-8.
9. Shield LK, Coleman TL, Markesbery WR. Methyl bromide intoxication: neurologic features, including simulation of Reye syndrome. Neurology 1977;27:959-62.
10. Behrens RH, Duke DCD. Fatal methyl bromide poisoning. Br J Ind Med 1986;43:561-2.
11. Uncini A, Basciani M, Di Muzio A, Antonini D, Onofrj M. Methyl bromide myoclonus: an electrophysiological study. Acta Neurol Scand 1990;81:159-64.
12. Hine CH. Methyl bromide poisoning. A review of ten cases. J Occup Med 1969;11(1):1-10.
13. Moosa MR, Jansen J, Edelstein CL. Treatment of methyl bromide poisoning with haemodialysis. Postgrad Med J 1994;70:733-5.
14. Roche L, Colin M, Tommasi M, Lejeune E. Intoxication mortelle par le bromure de methyle. Annales Medicales et Legales 1958;38:364-72.
15. Franken L. Étude anatomique d'un cas d'intoxication par le bromure de méthyle. Acta Neurol Belg (Bruxelles) 1959;59:375-83.
16. Hauw JJ, Escourolle R, Baulac M, Morel-Maroger A, Goulon M, Castaigne P. Postmortem studies on posthypoxic and post-methyl bromide intoxication: case reports. In: Fahn S, ed. Adv Neurol. Vol 43: Myoclonus. New York: Raven Press. 1986:201-14.