

환약 (해구신) 복용에 의한 연중독 치험 1 예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

김현숙 · 김계남 · 오도연 · 신길자 · 이우형

= ABSTRACT =

A Case of Lead Poisoning After Ingestion of Herb Pills

Hyun Sook Kim, M.D., Kye Nam Kim, M.D., Do Yeun Oh, M.D.,
Gil Ja Shin, M.D., Woo Hyung Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

A case of lead poisoning is presented and recent literatures are reviewed. A 47-year old male had been admitted to Ewha Womans University Hospital in March 1983 with chief complaints of abdominal colic & distention, nausea and tingling sensation of lower extremities after ingestion of herb pills (HAE GU SIN). Laboratory examinations are as follows; anemia with hypochromic, microcytic, basophilic stippling of erythrocytes in peripheral blood and bone marrow. Blood level of lead was 34.6mcg/dl, urine level of lead was 128.4mcg/L, coproporphyrine and Δ -ALA in 24 hours urine were 270.8mcg/L, 19.9mg/L respectively. After treatment with BAL for 1 day, blood level of lead was 30.4mcg/dl, urine level of lead was 2988.6 mcg/L, coproporphyrine and Δ -ALA in 24 hours urine were increased to 667.2 mcg/L, 5.5mg/L respectively and quantitative analysis of herb pills revealed 10% of containing lead.

서 론

연(lead)은 고대인들에게도 일찍 알려진 금속중의 하나로서 인류문화와 연은 밀접한 관계를 맺어왔고, 연중독은 Hippocrates가 제련공의 선통에 대하여 기술한 이래 1770년경 미국에서는 술의 제조과정에서 사용한 연관이 Devonshire colic의 원인이 됨을 발견하고 1780년대 유럽에서는 납땀한 그릇에서 식사를 한 후

심한 복통을 일으키는 경우를 dry gripes 또는 colica pictonum이라 불렀다¹⁾. 우리나라에서는 1927년경 연백[$2PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$]이 혼입되어 있는 분을 사용한 어머니의 젖을 먹고 자란 유아에서 신경증상을 가진 연뇌막염을 발견한 것이 최초의 보고이다²⁾.

연중독은 산업장에서 오는 것, 사회적으로 인한 것 또는 개인적(individual) 요인에 의한 것으로 구분할 수 있는데 최근 문명의 발달에 의하여 연의 사용이 증가함에 따라서 직업이나 환경에 의한 연중독이 증가하

고 있다. 저자들은 이화대학교 부속병원 내과에 입원한 47세 남자 환자에서 한방에서 제조한 환약 (해구

신)을 약 3개월간 매일 2~3 g씩 복용한 후 나타난 연중독증을 치유하였고, 복용한 환약 (해구신)에서 상당량의 납성분을 확인하였기에 문헌고찰과 더불어 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 김 ○ 용, 남자, 47세.

제 1 차 입원 :

주 소 : 복통, 복부팽만, 오심, 요통.

가족력 : 특기사항 없음.

과거력 : 10년전 치핵제거술.

현병력 : 환자는 입원 1달반전부터 소화불량, 오심, 복통이 나타났으며, 입원 9일전부터 복부선통 및 복부 팽만과 변비가 악화되어 1983년 3월 24일 본병원 내과에 입원하였다.

이학적소견 : 입원당시에 혈압은 110/80mmHg, 맥박은 88/분, 체온은 36.8°C이었다. 환자는 창백하였고, 급성 질환이 있는 듯 하였으며, 영양상태는 중등도, 의식은 명료하였다. 결막은 중등도의 빈혈상을 보이고, 두경부, 폐 및 심장등에서는 이상소견이 없었다. 복부에서는 심한 복부 팽만 및 약한 경직이 있었고, 장음은 감소되었다. 간과 비장은 촉진되지 않았다. 사지의 운동제한은 없었고, 신경학적 검사는 정상이었다.

검사실 소견 : 입원당시 혈색소치는 11.1gm/dl, Hct치가 33%로서 중등도의 빈혈을 보였으며, 백혈구

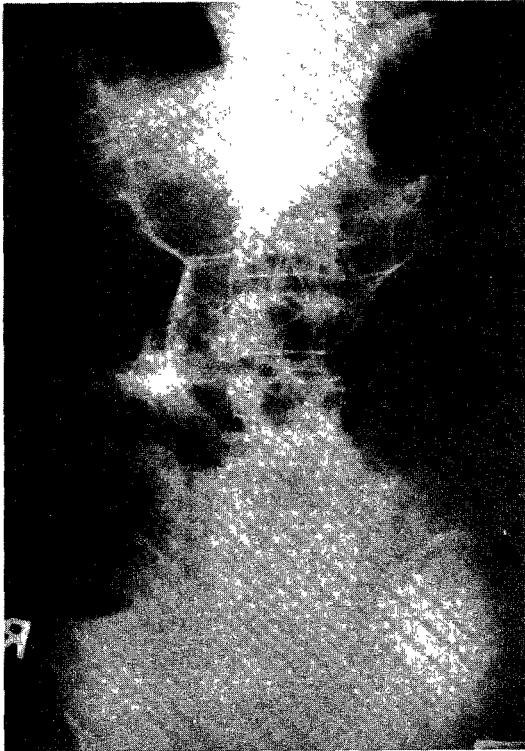


Fig. 1. Simple abdomen, showing megacolon and paralytic ileus.

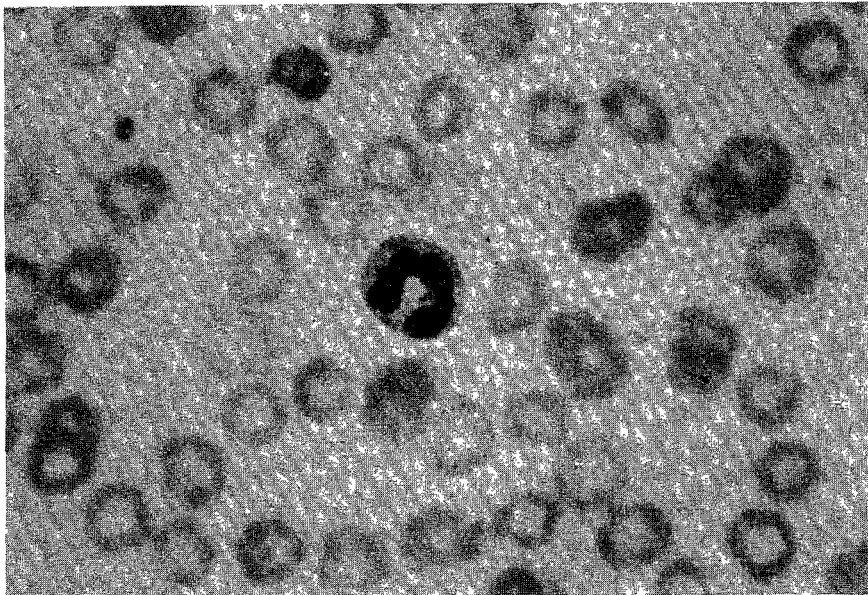


Fig. 2. Basophilic stippling of erythrocytes in peripheral blood. The erythrocytes show pink cytoplasm that is stippled with many fine coarse blue granules. (wright stain $\times 1000$)

7500/mm³ 혈소판 244,000/mm³ 이었고, 적혈구의 호염기성반점(basophilic stippling)은 없었다. 요검사는 정상이었으며, 간기능검사에서 총혈청 단백질은 6.9 gm/dl(albumin 4.1gm/dl), SGOT 3 I.U., SGPT 10 IU., bilirubin치는 1.6 gm/dl, alkaline phosphatase 65 unit, TTT 1.3 unit이었다. 혈청 나트륨 129

mEq/L, 칼륨 4.0mEq/L이었고 척수액 검사에서 뇌압은 70 mmH₂O, 백혈구 0/mm³, 당 65mg/dl, 단백질 20mg/dl, Cl 124 mEq/L로 정상소견을 보였다.

X-선 검사소견 : 흉부 X-선상에서 특기할 만한 것은 없었으며, 복부 및 바륨대장검사는 전대장에 걸쳐서 마비성장폐쇄 및 심한 거대결장의 소견을 보였고,

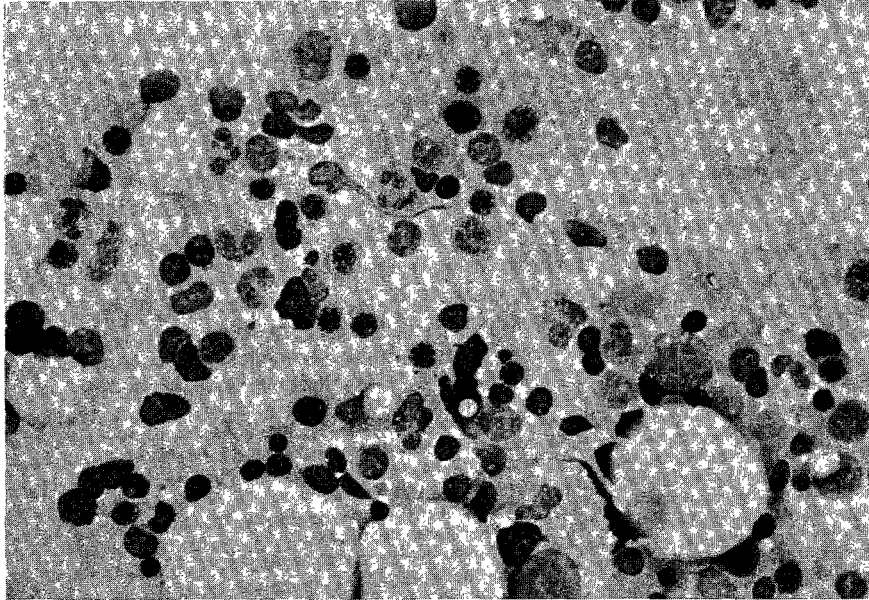


Fig. 3. The bone marrow smears reveal M : E ratio of 1.39 : 1, showing a relative erythroid hyperplasia, and basophilic stippling of erythrocytes. (wright stain × 400)

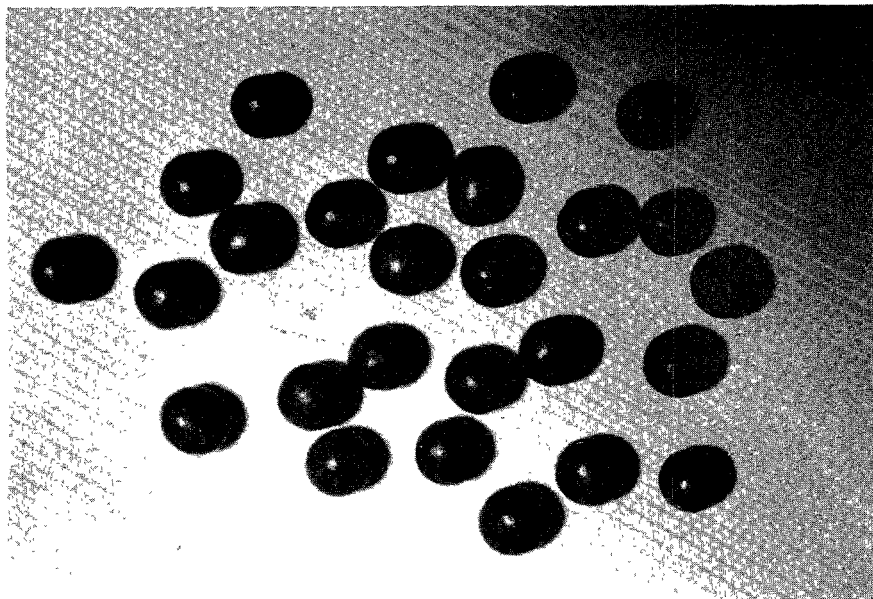


Fig. 4. Picture of the herb pills.(HAE GU SIN)

폐양이나 염증성 병변부는 없었으며, 기계성 장폐쇄는 없었다. 대장경 소견상 점막부의 심한 부종만 보였다.

임상경과: 개스관장 및 L-tube 삽입 등의 대증요법으로 복부의 선통과 팽만은 호전되었다. 하지 신근부위의 통증이 나타났으나 운동이나 감각의 변화는 없었고, 제 23병일에 증상이 점차 호전되어 퇴원하였다.

제 2차 입원

제 1차 입원으로부터 5개월 후로서 간헐적인 복부선통과 팽만감이 계속되어 왔으나, 10일 전부터 더욱 악화되어 본 병원 내과에 재입원하였다. 입원 당시 혈압은 150/110mmHg에서 170/120mmHg로 유흥적이었고, 맥박은 74회/분이었다.

이학적 소견상 환자는 창백하였고, 복부 팽만과 압통이 심하며 장음은 감소되었다(Fig. 1). 혈색소치는 10.3gm/dl, Hct치는 31%, 백혈구 8500/mm³이었다. 말초혈액 소견상 소구성, 저색소성 빈혈이 보이고, 특징적인 호염기성 반점을 보였다(Fig. 2). 골수검사상 hypocellularity 및 M:E ratio 1.39:1로 erythroid hyperplasia와 호염기성 반점을 보였다(Fig. 3). 이 환자의 말초혈액 및 골수에서 보이는 호염기성 반점은 연중독을 암시했는데, 산업장에서 노출된 경력이 없었고, 1차 입원 3개월 전부터 환약(해구신)을 2g 내지 3g씩 매일 복용한 사실이 있었다(Fig. 4). 이 약제의 정량 분석에서 10%의 연성분을 검출하였다. 환자의 혈중 연농도는 34.6mcg/dl, 요중 연농도는 128.4mcg/L, Δ -ALA 19.9mg/L, coproporphyrin은 270.8mcg/L이었다. BAL 150mg을 4시간 간격으로 1일간 근무한 후 행한 검사상 혈중 연농도는 30.4mcg/dl, 요중 연농도 2988.6mcg/L, Δ -ALA 5.5mg/L, coproporphyrine 667.2mcg/L로 요중 연배설이 처음 24시간에 증가되었다. 그 후 D-penicillamine 1.0g을 매일 복용하며 증상이 호전되었고, 치료 5일 후에 실시한 검사상 혈중 연농도 77.2mcg/dl, 요중 연농도 17.64mcg/L, Δ -ALA 20.3mg/L, coproporphyrine 698.4mcg/L로 혈중 연농도는 높고, 상당량의 연을 요중으로 배설시키는 상태이었으며, 증상은 호전되어 제 13병일에 D-penicillamine (1.0g/day) 처방과 함께 퇴원하였다.

고 안

납의 정상 혈액농도에 대해서는 이견이 많으나, 대개는 50mcg% 이하일 때를 정상 허용치로 하고 있으며²¹⁾ 건강한 사람에서도 일상생활을 하는 동안에 상당량의 연이 체내에 들어가고 있음을 볼 때, 어느 한도

이상을 연중독이라고 규정지을 것이냐 하는 문제는 아직도 명확하게 해결되지 않고 있다. 따라서 임상적 증상, 지속적인 혈액 납농도의 측정, 혈액학적인 변화등과 같이 평가를 해야한다.

납중독의 원인은 납의 분진 또는 증기를 마신 경우(배터리를 태우는 경우, 페인트의 spray, 납을 녹여 정제하는 과정) 및 가정에서는 이식증(pica)이 있는 어린이들이 집에 칠해 놓은 합연도료를 먹음으로써 생긴 경우가 있고, 증류과정에서 연으로 오염된 술이나 합연약물을 바른 그릇에 담은 음식물에 의해 생기는 수도 있다²²⁾. 우리나라에서는 이례적으로 납이 포함된 약의 남용으로 생긴 보고가 수백 있고⁶⁾⁷⁾⁸⁾, 따라서 무절제한 약의 남용에 의한 납중독의 위험성이 늘어나고 있다. 공기중의 연은 주로 호흡기와 소화기를 통하여 인체내에 침입하고, Tetraethyl lead(TEL)와 같은 유기연은 경피적으로 흡수된다. 흡수된 연은 신체 각 장기조직에 축적되지만, 대부분은 골조직에 있고, 혈액, 소변, 대변에 소량 포함되어 있다. 혈액 내에서는 95~97%가 적혈구내에 존재한다⁹⁾. 납중독의 증상은 매우 다양하고, 특징적인 것이 없어서 그 진단이 어려우며, 증상이 보통 수주에 걸쳐서 천천히 나타난다. 복부선통, 뇌증상, 말초신경염과 빈혈이 특징적인 증상으로 식욕감퇴, 구토, 변비와 동반되고, 본예에서와 같이 거대결장이 동반되기도 한다⁷⁾. 거대결장(megacolon)이란 대장이 복부 X-선 검사에서 직경이 5.5cm 이상으로 계속 커진 상태를 말하며 항상 심한 변비와 동반되는 것으로 여러가지 원인에 의해 일어날 수 있다. 폐쇄성 거대결장과 Hirschsprung's disease 외에 가성장폐색(pseudo-obstruction)등으로 구분할 수 있는데, 기계적인 폐쇄의 원인이 없이 기계적 장폐색의 증상이 나타나는 것으로 대부분 내과적으로 치유된다¹⁰⁾¹¹⁾. 본예에서는 폐쇄증상으로 복부팽만이 심하여, 가스관장과 L-tube 삽입으로 감압(decompression)시킨 후 일시적으로 호전되었으나 재발이 되어서 BAL과 D-penicillamine 투여 후 치유되었다. 중추신경계 증상은 주로 유아에서 일어나는데, 무감정, 기면상태, 흥분경련등이 오고 혼수에 빠질 수가 있다. 뇌척수액검사상 뇌압이 상승되고 단백이 증가되며 세포는 보이지 않으므로 될수있는한 행하지 않아야 하며, 경련은 barbiturate, dilantin 및 valium에 반응하지 않고, 단지 EDTA에 의해서만 치료 될 수 있다¹²⁾. 말초신경염은 많이 사용하는 근육의 마비를 초래하며 손목과 발목의 신근마비가 잘 온다. 저자들이 경험한 예에서는 무력감, 구토, 복부선통 및 심한 팽만, 근육통, 말초신경염 및 고혈압 등이 동반되었다.

빈혈은 매우 중요한 증세로서 heme 생성과정에 장애

가 생기는데 ALA dehydrogenase과 소립체내에서 ALA synthetase와 heme synthetase의 작용을 억제하여 적혈구내의 유리철분(none-heme Fe)과 protoporphyrin IX이 증가하고 혈청내의 ALA가 증가하며, 요중 ALA 및 coproporphyrin III 배설량이 증가한다. 그의 골수의 적혈구생성(erythropoiesis)을 억제함으로써 적혈구의 파괴가 증가되고, 수명이 단축된다. 따라서 적아세포와 망상세포의 소립체와 ribosome이 손상을 입게되고, 조혈기능의 장애는 적혈구에서만 일어나고, 백혈구와 혈소판은 거의 변하지 않는다⁹⁾.

호염기성 반점(basophilic stippling)은 생성기전에 대하여 Caspersson(1939)는 미성숙 세포내에 RNA가 축적된 것이라 하였고 Bessis(1957)는 미립체내의 ferruginous material이 증가되어 축적된 것이라 하였다. 최근 전자현미경으로 밝혀진 바로는 Pernis(1964)는 ribosomal RNA가 아니고 soluble RNA 특히 messenger RNA와 ribosome 모두에 변화를 주어 globulin형성을 억제 한다고 보고하고 있다. 그의 간과 신장에도 장애를 주는데 임상적으로 중요한 변화를 만들지는 않으나 간세포 내에 eosinophilic, acid-fast inclusion body가 나타난다¹²⁾. 신장의 변화로는 조직학적으로 핵안에 inclusion body가 생기는 것이 특유한 소견으로 알려져 있고, 신기능면에서는 근위세뇨관에 주로 변화가 오므로 아미노산, 당과 인산등의 재흡수에 장애가 오게 되며 연중독성 통풍은 신세뇨관에서 요산염의 배설에 장애가 생겨 체내에 요산염의 축적이 많아져 생길 수 있는데¹⁰⁾ 요산염의 배설장애가 creatinine 배설장애보다 먼저 오고, 이때 intrarenal vasoconstriction에 의해 고혈압이 동반하게 된다¹⁵⁾¹⁶⁾.

연중독의 진단을 내리기 위해서는 연중독의 증상이 외에 연작업에 종사한 직업이나, 이식증(pica), 환약 복용어부등 병력이 중요하고 단순복부 X-선과 혈액검사 등이 도움이 되나 가장 중요한 것은 요중 coproporphyrin과 Δ -ALA 배설량, 혈중 및 요중 연의량을 측정하는 것이다. 혈액중의 연농도는 건강인에서도 평균 22.2mcg/dl (0~52mcg)이 검출 될수 있는데 급성 연중독환자에서는 100mcg/dl 이상으로 증가하는 수가 있고, 요중 연은 평균 35±14mcg/L로 건강인에서도 배출된다¹⁷⁾. coproporphyrin과 Δ -ALA는 임상증상이 나타나기 전에 뇨중에 배설되고 특히 뇨중 Δ -ALA 배설량은 연흡수량을 예민하게 반영하고 혈중 연농도와 밀접하므로 연중독의 가장 예민한 지표가 된다¹⁸⁾.

연중독의 치료는 chelating agent로 Ca EDTA, BAL, D-penicillamine의 3가지를 사용하는데, 특히 Ca EDTA가 우수하다고 한다¹⁸⁾. Ca EDTA의 치료용량은 50mg/kg/day를 초과해서는 안되고 투여속

도는 20mg/min 이하로 정주하여야 하는데 5일내지 7일 동안만 계속하고, 필요하면 2일내지 5일후 다시 반복하여야 한다. 최대효과는 정주 6시간후 나타나고 총량의 95~98%가 배설된다. 신장장애가 가장 중요한 부작용으로 보고 되어있다¹⁹⁾. D-penicillamine은 Ca EDTA에 미치지 못하지만 chelating agent로서 훌륭한 효과를 보이고 있다²⁰⁾²¹⁾. 특히 단기간의 치료로서 적합한데, 600-1500mg을 식전 1시간에 투여하는 것이 좋으며 부작용으로 소양감, 빈혈, 호산구증가증(eosinophilia), 백혈구 감소증 및 신증후군등이 나타날 수 있다. 또한 D-penicillamine의 양이 40mg/kg/day를 초과하거나 성장기에 사용한 경우에는 vitamine B₆ 결핍을 초래하므로 예방적으로 30~50mg의 vitamine B₆을 주어야 한다²²⁾. 본 예에서는 BAL 150mg을 4시간 간격으로 1일간 정맥주사하고, 그후 6시간 간격으로 1일더 정맥주사 한 다음, D-penicillamine 150mg을 매일 경구투여하였다. 예방적 chelation therapy는 직업병으로 인한 만성 연중독을 막을수 있는 방법인데 Ca EDTA는 경구투여시 2~5%만이 흡수가 되고 오히려 연의 장내 흡수를 증가시킬수 있으며 D-penicillamine은 장기간 투여하면 신독증상이 초래되므로 chelating agent에 의한 oral prophylaxis는 효과적인 것이 아니다. 가능한 연에 대한 폭로를 줄이는 것이 가장 중요한 방법이다¹⁹⁾. 대증요법으로 복부선통은 morphine으로 거의 효과를 보지 못하므로 calcium gluconate를 사용하는데 일시적이고, 일반적으로 소화기증상은 완전히 회복될 수 있다²³⁾.

결 론

저자들은 최근 이화여자대학 부속병원 내과에 입원하여 임상증상, X-선소견, 골수검사, 말초혈액소견, 혈중 및 요중 연배설량측정과 환약제의 정성검사상 연성분이 확인되어 연중독으로 판명된 1예를 치험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Guinee, V.F. : Lead poisoning. Amer. J. Med. 1972 ; 52 : 283-288.
- 2) 김동준 : 생활환경속의 연과 건강. 대한의학협회지, 1974 ; 17 : 331-336.
- 3) 정규철 : 연중독의 발생과 진단. 대한의학협회지, 1974 ; 17 : 319-324.
- 4) Baker, E.L., Landrigan, P.J., et al : Occupational lead poisoning in the United States. Brit. J.

- Industr. Med. Med., 1979 ; 36 : 314-322.
- 5) Natelson, E.A., Fred, H.L. : Lead poisoning From Cocktail glasses. J.A.M.A., 1976 ; 236 : 2527.
 - 6) 이방현 · 장지빈 · 허영무 · 김명재 · 박경남 · 김종설 : 연중독의 1예. 대한혈액학회잡지, 1973 ; 8 : 95-99.
 - 7) 김청세 · 권명윤 · 이요정 · 선희제 · 정환국 · 이종무 : 만성 연중독 환자에서 발생된 후천성 거대결장 및 중독성간염 1예. 대한내과학회잡지, 1978 ; 21 : 1061-1065.
 - 8) 하성룡 · 강기원 : 황단중독증 2례. 소아과, 1979 ; 22 : 64-70.
 - 9) Albahary, C. : Lead and hemopoiesis. The mechanism and consequences of the erythropathy of occupational lead poisoning. Amer. J. Med., 1972 ; 52 : 367-378.
 - 10) Lane, R.H.S. and Todd, I.P. : Idiopathic megacolon : A review of 42 cases. Br. J. Surg., 1974 ; 64 : 305-310.
 - 11) Bardsley, D. : Pseudo-obstruction of the large bowel. Br. J. Surg., 1974 ; 61 : 963-969.
 - 12) Whitfield, C.L. et al : Lead endephalopathy in adults. Amer. J. Med., 1972 ; 52 : 289-297.
 - 13) Wachstein, M. : Lead poisoning diagnosed by the presence of nuclear acid-fast inclusion bodies in kidney and liver. Arch. Path., 1949 ; 48 : 442.
 - 14) Wedeen, R.P., Maesaka, J.K. et al : Occupational lead nephropathy. Amer. J. Med., 1975 ; 59 : 630-641.
 - 15) Lilis, R. et al : Nephropathy in chronic lead poisoning. Brit. J. Industr. Med., 1968 ; 25 : 196-201.
 - 16) Batuman, V. : Contribution of lead to hypertension with renal impairment. N. Engl. J. Med., 309 : 17-21.
 - 17) 오세진 : 연중독에 관한 연구. 공중보건학회잡지, 1968 ; 5(2) : 135-138.
 - 18) Louria, D.B. : Lead. Cecil textbook of medicine. 17th ed., 1982 ; 2218-2220.
 - 19) Lilis, R. Fischbein, A. : Chelation therapy in workers exposed to lead. J.A.M.A. 1976 ; 235 : 2823-2824.
 - 20) Chisolm, J.J.Jr. : The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead in toxication in childhood. J. Pediat., 1968 ; 73 : 1-38.
 - 21) 유병국 : 연중독 치료시 혈중연, 요중연, 요중 coproporphyrine, 요중 Δ -ALA의 변화. 예방의학회지, 1978 ; 11(1) : 76-82.
 - 22) Gibbs, K., Walshe, J.M. : Penicillamine and pyridoxine requirements in man. Lancet, 1969 ; 22 : 175-179.
 - 23) Poskanzer, D.C. : Lead. Harrison's principles of internal medicine. 10th ed., 1983 : 1276-1277.