

친환경 약물비흡착 | 폴리올레핀 수액세트 |

친환경 Non-PVC 폴리올레핀 사용
약물비흡착 폴리올레핀 재질을 사용하여 약효 저하 방지 및 소각 시 발생하는 발암성 독성물질(다이옥신) 배출 문제를 해결하였습니다.

Air Block

- 1 Air Block 기능으로 수액 공급 완료 후 주입구를 자동 차단하여 환자에게 공기유입 방지
- 2 수액 자동막힘으로 인한 간호 업무의 효율성 증가

Micro Filter

- 1 Air 및 이물질을 걸러주는 마이크로 필터
- 2 0.2 / 1.2 / 5 μ m Filter

UV차단 Tube

- 1 UV 흡수제를 첨가하여 차광이 필요한 약제도 투여 가능
- 2 투명한 UV 차단으로 약물 주입 상태를 확인할 수 있어 보다 안전한 약물 주입

Needleless T-port

- 1 Needleless T-port 사용으로 환자의 혈류 감염률 감소
- 2 Needle 사용이 없어 Needle Injury 예방
- 3 Luer Lock Connect으로 인한 Disconnect 예방

Pump 겸용 Tube

- 1 친환경 약물비흡착 Tube
- 2 수액세트 교체없이 Regulator와 Infusion Pump 겸용



※ 위 이미지는 적용 예시 이미지입니다. 실제 적용과 다를 수 있습니다.

[판매원]



메디칼케이 | 03965 서울 마포구 성산로2길 29, 6층

[제조원]



디알비헬스케어 | 27659 충청북도 음성군 대소면 대금로 77-35



pISSN 1738-1320
eISSN 2508-6332

Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology

Volume 21, Number 2, December, 2023

Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology

Volume 21, Number 2, December, 2023

jsct.or.kr

대한임상독성학회지 • 제21권 제2호 (2023년 12월)
jsct.or.kr

대한임상독성학회
ksclintox.jams.or.kr



1200mg

디톡시온 주
Glutathione(환원형) 1200mg

고 함량
고 품질
고 순도
높은 생리활성
우수한 동결건조 기술



pISSN 1738-1320
eISSN 2508-6332

Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology

Volume 21, Number 2, December, 2023

대한임상독성학회지 • 제21권 제2호 (2023년 12월)
jksct.or.kr

대한임상독성학회
ksclintox.jams.or.kr

Volume 21, Number 2, December, 2023

Aims and Scope

Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology is a professional, peer-reviewed journal covering all aspects of clinical toxicology, including original articles of basic research and clinical findings, reviews, editorials, case reports.

Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology is the journal on toxicology to provide broad and indepth development of toxicology in Korea. The journal aims to be the journal of primary interest to practicing clinical toxicologists, whether in hospitals, poison centers, academia, government or industry. The journal is relevant to all professionals at the interface of clinical toxicology with acute care, occupational and environmental medicine, public health, regulatory toxicology, pharmacology and pharmaceuticals, and analytical and forensic pathology.

Open Access

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Publisher

The Korean Society of Clinical Toxicology (KSCT)

Editor-in-Chief

Yong Sung Cha, Yonsei University, Korea

Editorial Office

Office of the KSCT

Department of Emergency Medicine, Korea University Anam Hospital,

73 Goryeodae-ro Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel:+82-2-920-5466 Fax:+82-2-920-5407 E-mail: ksclintox@gmail.com

Printing Office

M2PI

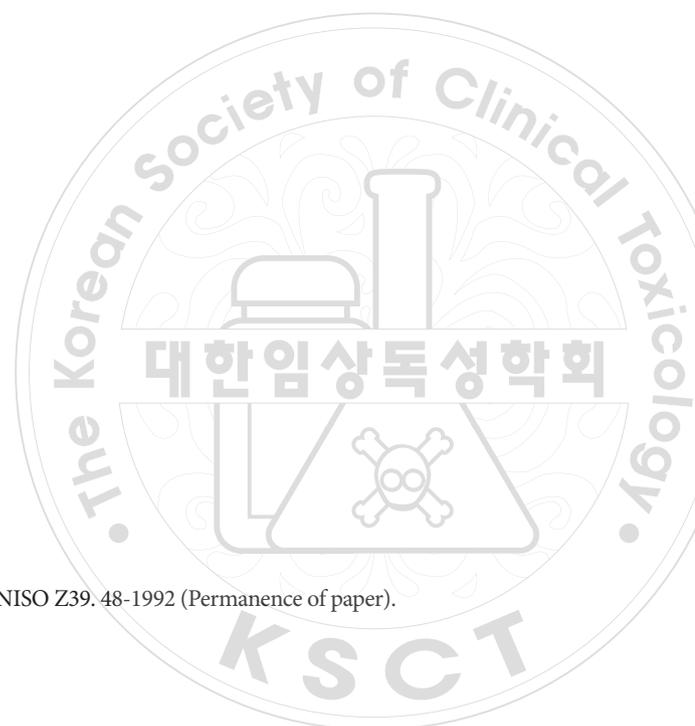
#805, 26 Sangwon 1-gil, Seongdong-gu, Seoul 04779, Korea

Tel: +82-2-6966-4930 Fax: +82-2-6966-4945 E-mail: support@m2-pi.com

Published on December 31, 2023

Copyright © 2023 The Korean Society of Clinical Toxicology

© This paper meets the requirements of KS X ISO 9706, ISO 9706-1994 and ANSI/NISO Z39. 48-1992 (Permanence of paper).



Editorial Board

Editor-in-Chief

Yong Sung Cha *Yonsei University, Korea*

Associate Editor

Yoonsuk Lee *Yonsei University, Korea*

Editorial Board

Sang Cheon Choi *Soonchunhyang University, Korea*

Hyo Wook Gil *Soonchunhyang University, Korea*

Tae Oh Jung *Chonbuk National University, Korea*

Hyun Kim *Yonsei University, Korea*

Sun Cheun Kim *National Forensic Service, Korea*

Sun Hyu Kim *University of Ulsan, Korea*

Mi Jin Lee *Kyungpook National University, Korea*

Sung Woo Lee *Korea University, Korea*

Won Jin Lee *Korea University, Korea*

Jeong Mi Moon *Chonnam National University, Korea*

Manuscript Editor

Hyun Joo Kim *InfoLumi, Korea*

Layout Editor

In A Park *M2PI, Korea*

Website and Jats xml file producer

Min Young Choi *M2PI, Korea*

Contents

원저

- 69 지난 10년간 응급실로 내원한 자해/자살 시도자의 양상 및 주요 수단으로서의 중독질환 변화 추이 분석(2011-2020)
배규현, 이성우, 김수진, 한갑수, 송주현, 이시진, 박지환, 송제준
- 81 SH-SY5Y 인간 신경모세포종 세포에서 MPTP 유발 세포 독성에 대한 거저리(*Tenebrio molitor*) 추출물의 보호효과
조인호, 김유지, 김선태
- 92 중독으로 응급의료센터에 내원한 환자의 일반적 특성 연구 및 코로나바이러스감염증-19 유행 기간의 시계열 분석 연구
손봉민, 강나윤, 한은아, 유지나, 조준호, 고재욱, 공태영, 정성필, 좌민홍
- 108 코로나바이러스감염증-19 대유행 이후 응급실로 내원한 급성 일산화탄소 중독 환자의 특성 변화
심준보, 안태규, 김현
- 117 급성일산화탄소 중독환자에서 고압산소치료의 압력에 따른 예후 비교
김정윤, 임지혜, 김성화, 한상일, 차용성
- 128 약물농도를 알 수 없는 환경에서 acetaminophen 급성 중독환자의 안전한 N-acetylcysteine 치료 종료를 위한 혈중약물 검출 예측
김다해, 차경만, 소병학
- 135 의식이 명료한 글루포시네이트 중독환자의 신경학적 예후인자로서 APACHE II의 유용성
이륙, 신태용, 문형준, 이현정, 정동길, 이동욱, 홍선인, 김현준
- 143 급성 독성 알코올 중독에 대한 후향적 분석
김진, 이유진, 안태규, 강수

증례

- 151 만성 감초 중독으로 유발된 미네랄코르티코이드 과잉증후군 1예
임영재, 김지은

Contents

ORIGINAL ARTICLES

- 69 Patterns of self-harm/suicide attempters who visited emergency department over the past 10 years and changes in poisoning as a major method (2011–2020)
Kyu Hyun Pai, Sung Woo Lee, Su Jin Kim, Kap Su Han, Juhyun Song, Sijin Lee, Ji Hwan Park, Jeijoon Song
- 81 Protective effects of mealworm (*Tenebrio molitor*) extract on N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced cellular toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells
In Ho Jo, Yoo Ji Kim, Seon Tae Kim
- 92 Demographic characteristics of patients admitted to the emergency department for intoxication and a time series analysis during the COVID-19 period
Bongmin Son, Nayoon Kang, Eunah Han, Gina Yu, Junho Cho, Jaiwoog Ko, Taeyoung Kong, Sung Phil Chung, Minhong Choa
- 108 Changes in the characteristics of acute carbon monoxide poisoning patients who visited the emergency department during the COVID-19 pandemic
Jun bo Sim, Tae kyu Ahn, Hyun Kim
- 117 Comparison of hyperbaric oxygen therapy pressures for acute carbon monoxide poisoning
Jeong Yun Kim, Jihye Lim, Sung Hwa Kim, Sang Il Han, Yong Sung Cha
- 128 Predicting serum acetaminophen concentrations in acute poisoning for safe termination of N-acetylcysteine in a resource-limited environment
Dahae Kim, Kyungman Cha, Byung Hak So
- 135 Utility of the APACHE II score as a neurological prognostic factor for glufosinate-intoxicated patients with alert mental status
Rok Lee, Tae Yong Shin, Hyung Jun Moon, Hyun Jung Lee, Dongkil Jeong, Dongwook Lee, Sun In Hong, Hyun Joon Kim
- 143 A retrospective analysis of toxic alcohol poisoning
Jin Kim, Yu Jin Lee, Tae Kyu Ahn, Soo Kang

CASE REPORT

- 151 A case of chronic licorice intoxication-induced apparent mineralocorticoid excess syndrome
Young Jae Lim, Ji Eun Kim

지난 10년간 응급실로 내원한 자해/자살 시도자의 양상 및 주요 수단으로서의 중독질환 변화 추이 분석(2011-2020)

배규현, 이성우, 김수진, 한갑수, 송주현, 이시진, 박지환, 송제준

고려대학교 안암병원 응급의학과

Patterns of self-harm/suicide attempters who visited emergency department over the past 10 years and changes in poisoning as a major method (2011-2020)

Kyu Hyun Pai, M.D., Sung Woo Lee, M.D., Ph.D., Su Jin Kim, M.D., Ph.D., Kap Su Han, M.D., Ph.D., Juhyun Song, M.D., Ph.D., Sijin Lee, M.D., Ji Hwan Park, M.D., Jeijoon Song, M.D.

Department of Emergency Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Received: November 5, 2023

Revised: November 24, 2023

Accepted: December 2, 2023

Corresponding author:

Sung Woo Lee

Department of Emergency
Medicine, Korea University Anam
Hospital, 73 Goryeodae-ro,
Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-920-5371
Fax: +82-2-920-5407
E-mail: kuedlee@korea.ac.kr

Purpose: Suicide ranks among the top causes of death among youth in South Korea. This study aimed to identify the characteristics of suicidal individuals treated at emergency departments between 2011 and 2020.

Methods: A retrospective analysis was conducted using data from January 2011 to December 2020 in the Injury Surveillance Cohort, a prospective registry. Patients' sex, age, mortality, methods of self-harm, and previous suicide attempts were analyzed. The methods of self-harm were categorized into falls, asphyxiation, blunt injuries, penetrating injuries, poisoning, and others. Sub-groups with and without poisoning were compared.

Results: The proportion of self-harm/suicide attempts increased from 2.3% (2011) to 5.0% (2020). The mortality rate decreased from 10.8% (2011) to 6.3% (2020). Poisoning was the most common method (61.7%). Mortality rates ranged from 42.0% for asphyxiation to 0.2% for blunt injuries. Individuals in their 20s showed a marked increase in suicide/self-harm attempts, especially in the last three years. A large proportion of decedents in their 70s or older (52.6%) used poisoning as a method of suicide. The percentage of individuals with two or more previous attempts rose from 7.1% (2011) to 19.7% (2020). The death rates by poisoning decreased from 7.7% (2011) to 2.5% (2020).

Conclusion: Our findings underscore the urgent need for targeted interventions and suicide prevention policies. Managing and reducing suicide and self-harm in emergency settings will require a focus on poisoning, the 10-29 age group, and the elderly. This paper will be valuable for future policies aiming to reduce the societal burden of suicide and self-harm.

Keywords: Self-injurious behavior, Suicide, Poisons, Emergency departments

서론

자살은 사회적으로 중대한 문제이며, 한국인 중 10-30대의 사망원인으로 1위, 40-50대의 사망원인으로는 전체 사망 원인 중 2위를 차지한다¹⁾. 한국인의 10만 명당 자살자 수는 지난 10년 동안 꾸준히 감소하였으나 여전히 Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) 국가들 중 최상위권을 차지하고 있다²⁾. 응급실로 내원하는 손상 환자 중 자해/자살 시도자의 비율은 지속적으로 증가하는 추세에 있다³⁾. 자살을 시도한 사람들은 다시 자살을 시도할 가능성이 높으므로, 여러 국가에서는 다양한 예방 및 사후관리 프로그램을 통해 이를 관리하고 있다⁴⁻⁸⁾. 이를 위해서는 자살 사망자의 사회인구학적 특성을 분석하거나 자살 시도자의 임상 특징을 조사하는 방식으로 위험요인을 찾아 예방정책 수립 및 개입방안을 마련하고 있다⁹⁾. 실제로 응급실 기반 자살 시도자 사후관리를 강화한 이후 전반적 자살위험도가 높은 환자의 비율이 감소한 것으로 나타났다¹⁰⁾. 이 밖에도 공익광고, 자살예방 안전망 강화, 심리부검 등을 통해 국가 자살률을 관리하려는 시도가 이루어지고 있다.

응급실로 내원하는 자살 시도 환자들 중 중독은 가장 다빈도로 이용되는 수단이며, 사망률이 낮아 반복적인 자살 시도자의 자살 수단이 될 가능성이 높으므로, 집중관리가 필요하다¹¹⁾. 최근 코로나-19 팬데믹 기간 중 중독 수단으로 내원한 10대 자살 시도자가 증가했다는 보고가 있어 그 중요성은 배가될 것으로 생각된다¹²⁾.

본 연구는 지난 10년간(2011-2020) 응급실로 내원한 손상환자 중 자해/자살 의도성을 가진 환자를 대상으로 자해/자살 시도자의 발생률과 사망률, 주요 수단의 변화 추이를 분석하고, 자해/자살 사망환자와 자해/자살 수단 및 주요 수단으로 알려진 중독을 중심으로 환자군의 특성을 파악하여 자살률 감소에 기여할 수 있는 방법을 제시하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 2011년 1월부터 2020년 12월까지 질병관리청 응급실 손상환자 심층조사에 등록된 환자를 대상으로 하였다. '응급실 손상환자 심층조사'는 23개 참여병원의 응급실을 방문한 모든 손상환자를 대상으로, 손상환자의 발생기전과 원인에 대한 통계를 산출하고, 손상예방 및 관리정책의 수립·평가를 위한 정보를 제공하기 위한 자료이다¹³⁾. 2006년 5개 참여 병원으로 시작하여, 2008년에 8개소, 2010년에 20개소, 2015년에 23개소로 확대되었다. 손상환자에 대해 손상 종류, 발생 시 상황 등에 대해 공통적으로 조사하며, 심층 주제 역시 추가적으로 기재된다. 상기 데이터베이스를 바탕으로 '손상 의도성'(내원사유) 항목에서 자해/자살 코드가 입력되어 있는 환자군을 연구대상으로 하였다. 본 데이터에는 환자의 나이, 성별, 보험, 내

원수단, 음주 여부, 손상기전(자해자살 수단), 병력, 손상장소, 자해/자살 시도 과거력, 응급실 진료결과, 입원 진료결과 등이 공통조사 항목으로 포함되어 있고, 본 연구에서는 나이, 성별, 손상기전, 자해/자살 시도 과거력, 진료결과를 중점으로 분석하였다.

이 연구에서는 상기 변수들의 지난 10년간 변화를 시계열 방법으로 분석했다. 응급실로 내원한 자해/자살 환자 발생률의 경우, 각 연도별로 응급실로 내원한 손상환자 중 자해/자살 코드가 입력되어 있는 환자 수를 응급실 손상환자 전체 수로 나누어 산출하였다. 자해/자살 시도 수단은 심층조사 내 '손상기전' 항목에서 추출하였고, 추락, 둔상, 관통상, 질식, 중독, 기타(운수사고, 기계, 온도, 신체 과다 사용, 날씨/자연재해, 기타)으로 분류하여 정의하였다. 이전 자해/자살 시도횟수는 '자해/자살 시도 과거력' 항목에서 추출하였으며, 2011년부터 2018년까지 '0회', '1회', '2회', '3회 이상' 항목으로 집계되었고, 2019년부터 자살 '3회 이상'은 '2회 이상'으로 통합하여 분류하고 있다. 이에 본 연구에서는 이전 자살 시도횟수를 0회, 1회, 2회 이상으로 분류하였다. 사망환자의 경우 '응급진료결과' 항목에서 사망으로 표기된 환자들과 '입원 후 결과' 항목에서 사망으로 표기된 환자로 정의하여 집계하였다. 이 두 환자군을 합하여 사망률을 산출하였다. 아울러 자해/자살 시도 수단 중 중독을 따로 분류하여, 중독에 의한 자해/자살 시도자의 성별, 연령대, 이전 자해/자살 시도 과거력, 사망률을 세부 분석하였다.

분석프로그램으로는 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용했으며, 평균 비교는 *t* 검정, 비율 비교는 카이제곱 검정이 이용되었다.

이 연구는 고려대학교병원 연구윤리위원회 심의(IRB no., 2023 AN0343)를 받았으며, 동의서 취득은 면제되었다.

결과

1. 연구대상의 선택 및 특성

2011년 1월부터 2020년 12월까지 응급실 손상환자 심층조사에 등록된 환자 수는 총 2,600,298명이었으며, 그 중 자해/자살로 내원한 환자는 74,455명이었다. 남자가 33,835명(45.4%), 여자가 40,620명(54.6%)이었고 평균 연령은 41.7±19.0세였다. 자해/자살 수단으로는 추락 3,406건, 둔상 3,208건, 자상/관통상 15,223건, 질식 5,495건, 중독 45,902건, 기타 1,131건, 미상 90건이었다(Fig. 1).

2. 손상환자 대비 자해/자살 시도자 발생률 및 자살 시도에 따른 사망률 연도별 변화 추이

응급실로 내원한 손상환자 대비 자해/자살 시도자의 비율은 2011년 2.3%에서 2020년 5.0%까지 상승했으며($p < 0.001$), 이러한 경향은

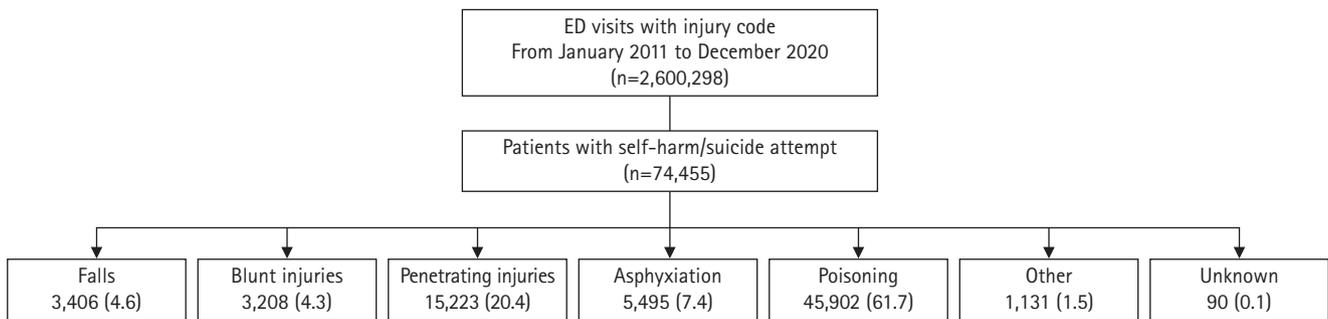


Fig. 1. The distribution of study patients. Values are presented as number (%). ED: emergency department.

최근 2년간 그 상승 폭이 더 큰 것으로 나타났다(Fig. 2). 사망률은 2011년 10.8%에서 2020년 6.3%까지 감소하였다($p < 0.001$) (Fig. 3).

3. 자해/자살 시도 수단의 연도별 변화 및 수단별 사망률

지난 10년간 가장 많이 이용된 자해/자살 시도 수단은 중독(61.7%)이었으며, 그 뒤로 자상(20.4%), 질식(7.4%), 둔상(4.3%), 추락(4.6%), 기타(1.5%), 미상(0.1%) 순이었다. 자해/자살 환자 중 중독 환자의 비율은 최고 63.8% (2014년)였으며 최저 59.5% (2020년)였다. 10년 동안 자상 환자의 비율이 가장 크게 증가했으며, 최저 16.5% (2014년), 최고 25.3% (2020년)였다(Fig. 4). 자해/자살 시도 중 가장 사망률이 높은 수단은 질식(42.0%), 추락(41.6%)이었으며, 미상(12.2%), 중독(4.0%), 기타(3.6%), 자상(0.6%), 둔상(0.2%) 순이었다($p < 0.001$). 자해/자살 시도 수단 중 질식의 비율은 2011년 8.1%에서 2013년에 8.8%로 증가했다가, 2020년에 6.3%까지 소폭 감소하였고($p < 0.001$), 추락 환자의 비율은 2011년 3.4%에서 2020년 5.7%로 소폭 증가하였다($p < 0.001$).

4. 자해/자살 시도자 연령의 연도별 변화 추이와 연령대별 사망률

10년간 자해/자살 시도 환자 중 10대 이하의 환자는 8,143명(10.9%), 20대 환자 16,239명(21.8%), 30대 환자 12,736명(17.1%), 40대 환자 13,316명(17.9%), 50대 환자 10,454명(14.0%), 60대 환자 5,483명(7.4%), 70대 환자 5,149명(6.9%), 80대 이상의 환자는 2,935명(3.9%)으로, 가장 많은 연령대는 20대였다($p < 0.001$). 2011년부터 2015년까지 5개년 동안 20대의 비율은 전체 환자 중 19.2%였으나, 2016년부터 2020년까지의 비율은 23.5%로 증가하였다. 최근 2개년만을 보면 2019년에 24.6%, 2020년에는 29.3%로 그 상승세가 더욱 가파른 것으로 보인다($p < 0.001$) (Fig. 5).

10대 이하의 자해/자살 시도 환자는 2.9%의 사망률을 보였고, 20대는 3.2%, 30대 5.2%, 40대 6.9%, 50대 9.6%, 60대 13.6%, 70대 19.7%, 80대 이상의 환자에서는 21.4%의 사망률을 보였으며, 연령

대가 높을수록 사망률이 높았다($p < 0.001$). 자해/자살 시도의 발생률은 20대에서 가장 높았던 데 반해, 사망률은 70대 이상의 환자군에서 가장 높았다.

5. 연령대별 자해/자살 수단 분포 비교

모든 연령층에서 중독이 자해/자살 시도 수단으로 가장 많이 이용되었고, 10~20대의 자해/자살 시도 환자에서 48.7%, 70대 이상의 환자에서는 78.6% 비율로 이용되었다(Fig. 6). 사망자($n = 5,710$)의 연령 분포는 10대 이하 4.1%, 20대 9.0%, 30대 11.6%, 40대 16.0%, 50대 17.5%, 60대 13.1%, 70대 17.8%, 80대 이상은 11%였다(Fig. 7). 연령대별 자살 수단을 분석해 봤을 때, 10대 이하 사망자 중 주요 자살 수단은 추락(67.7%)이었으며, 20대 역시 추락(43.9%)과 질식(40.8%)이 주요 수단이였다. 30~50대의 중장년층에서는 질식이 주요 수단이였다(30대 51.5%, 40대 50.9%, 50대 49.8%). 60대 이상의 사망자군은 중독이 주요 자살 수단이였으며 60대 사망자군에서는 40.5%, 70대에서는 50.8%, 80대 이상의 사망자에서는 55.4%가 중독으로 사망하였다(Fig. 7).

6. 이전 자해/자살 시도횟수 변화 및 시도횟수와 사망률과의 상관성

환자의 이전 자해/자살 시도 과거력으로는 '0회'(첫 자살 시도)가 42,082건(56.5%)으로 가장 많았다. '1회'가 8,012건(10.8%), '2회 이상'이 8,540건(11.5%), '미상'이 14,691건(19.7%), 결측값이 1,130건(1.5%)으로 확인되었다. 시계열 변화를 보았을 때 지난 10년 동안, 이전 자해/자살 시도횟수가 '2회 이상'인 환자군의 증가 폭이 가장 컸으며, 2011년 7.1%에서 2020년 19.7%까지 증가하였다($p < 0.001$) (Fig. 8). 환자의 이전 자해/자살 시도 이력과 사망률의 관계는 '이전 자살 시도 없음'에서 7.0%, '1회'에서 3.5%, '2회 이상'에서 2.3%, '미상'에서 15.6%, 결측치에서 0.5%였다($p < 0.001$).

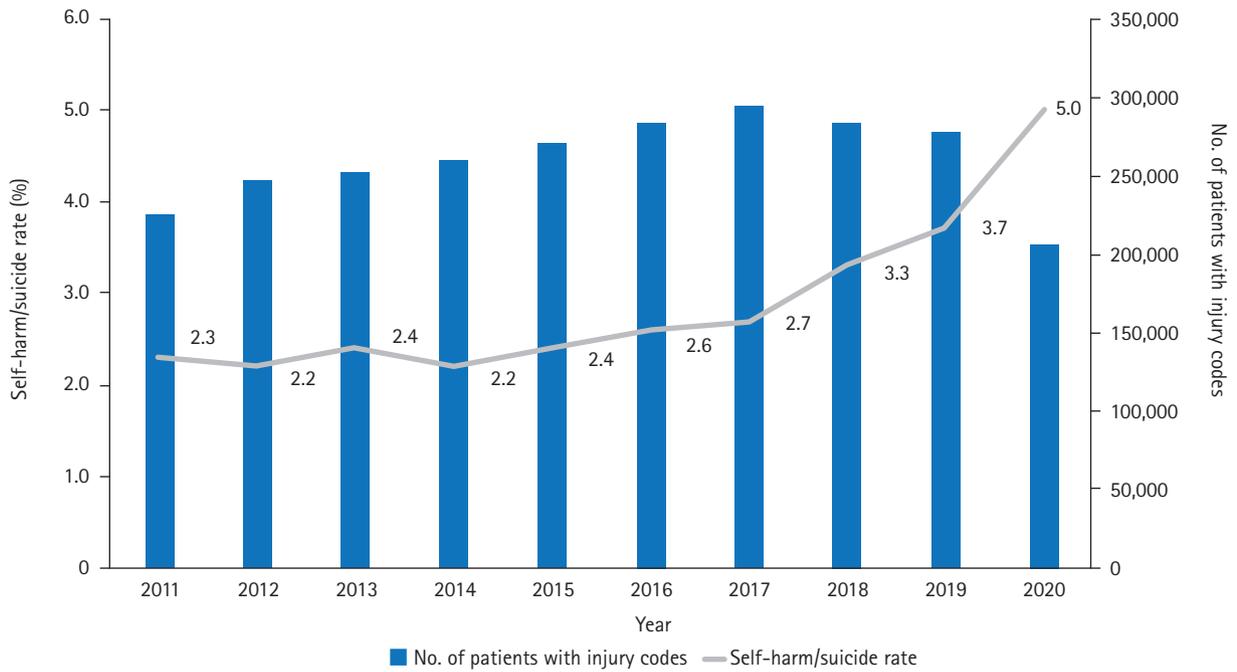


Fig. 2. Annual number of patients with injury codes and annual rates of self-harm/suicide among injured patients who visited the emergency department ($p<0.001$). Among patients with injury codes presenting to the emergency department, the proportion of patients presenting for self-harm/suicide has risen.

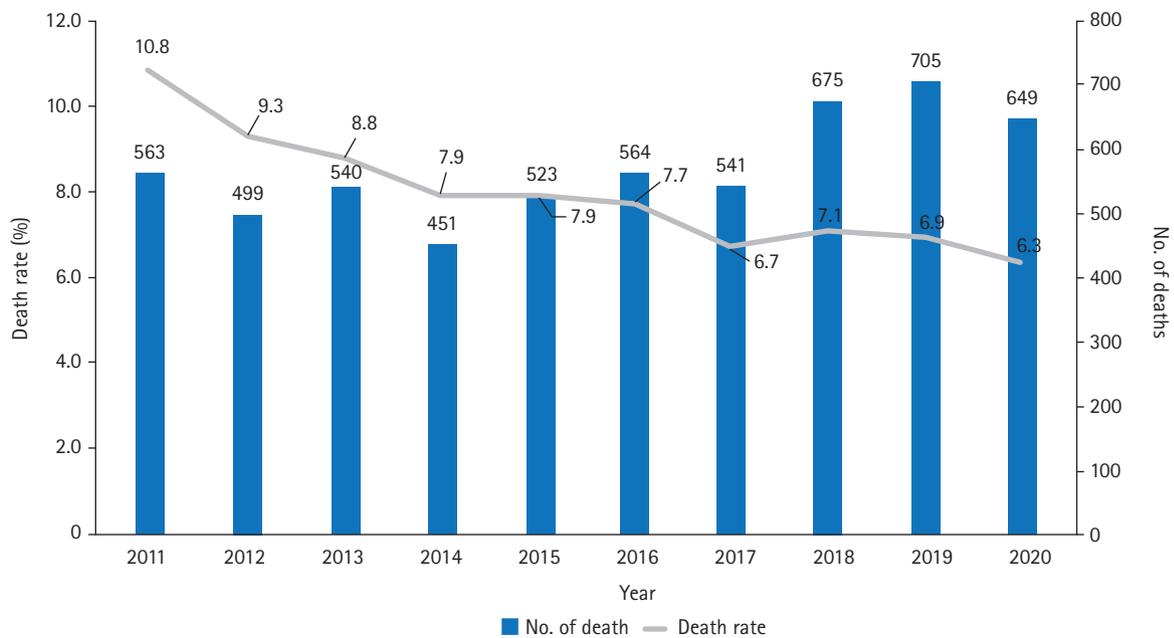


Fig. 3. Annual number of decedents by suicide and death rates of patients who attempted self-harm/suicide ($p<0.001$).

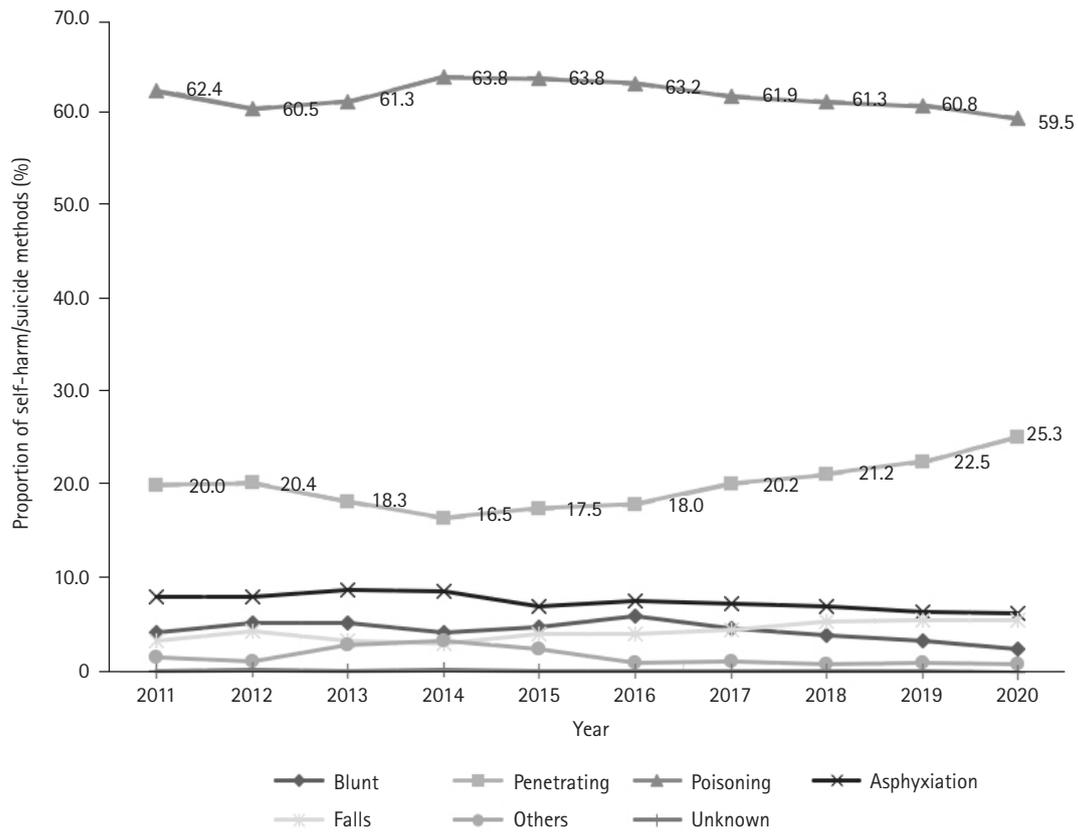


Fig. 4. Ten-year changes in the proportion of self-harm/suicide methods ($p < 0.001$). Over the past 10 years, the most frequent method of self-harm/suicide has been poisoning, followed by penetrating injuries, asphyxiation, blunt trauma, and falls.

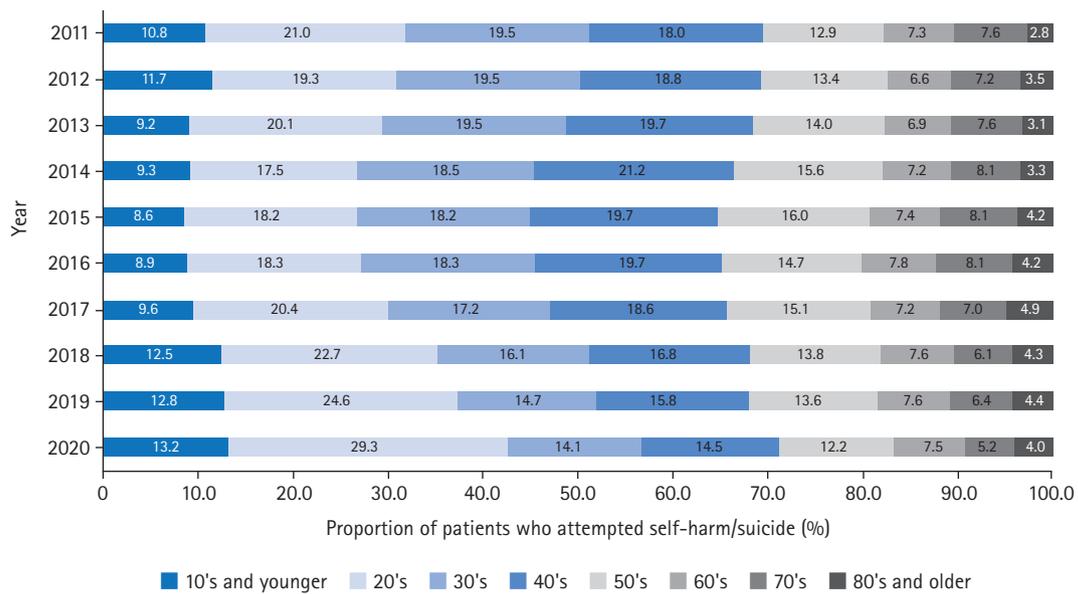


Fig. 5. Annual proportion of age groups among patients who attempted self-harm/suicide ($p < 0.001$). The proportion of patients in their 20s was the highest during the past 10 years.

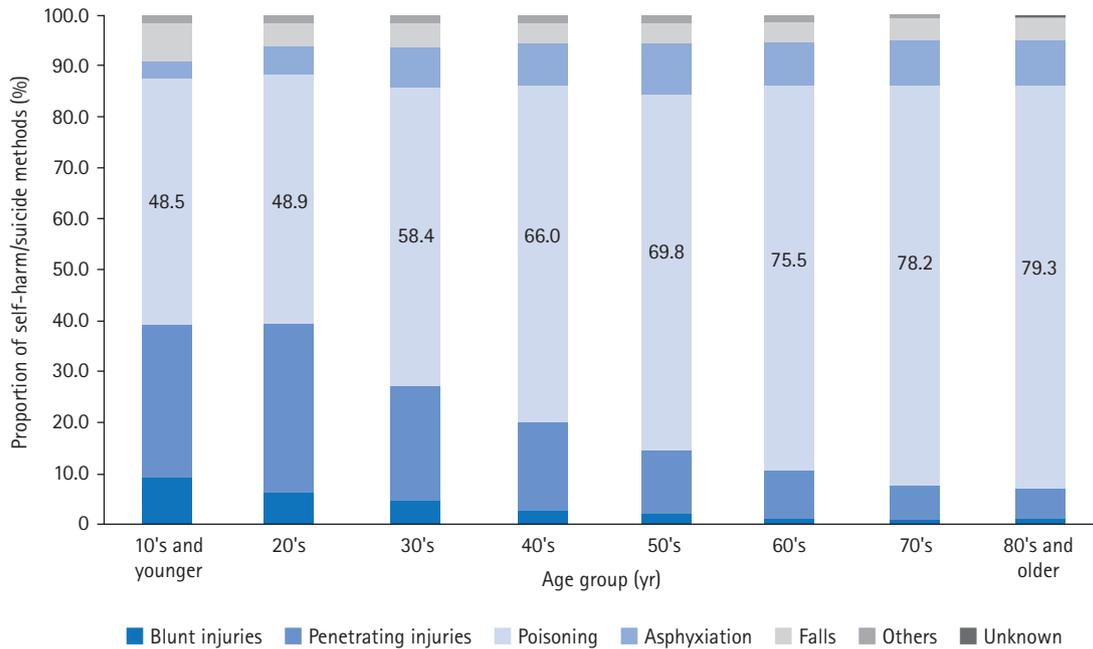


Fig. 6. Major self-harm/suicide methods by age group ($p < 0.001$). Across all age groups, poisoning was the main method of self-harm/suicide.

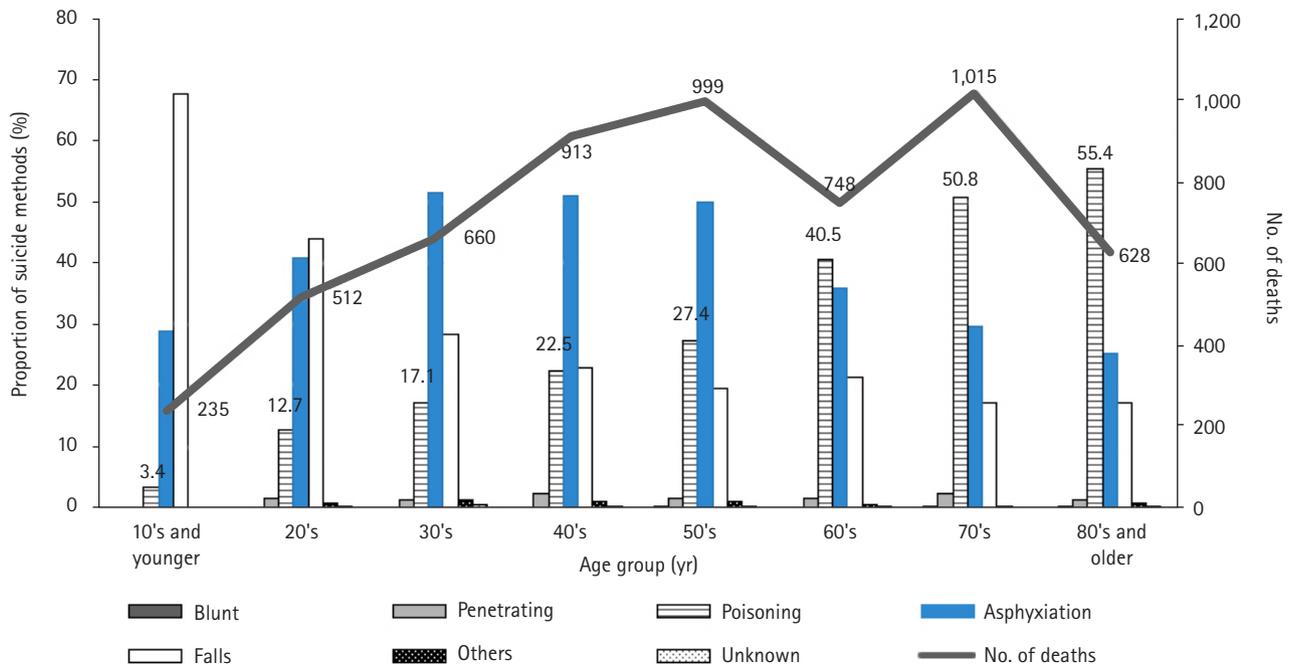


Fig. 7. Major methods of suicide among deaths by age group ($p < 0.001$). Among those in their 10s and 20s, falling was the most frequent method of suicide, among those in their 30s through 50s, asphyxiation was the main method, and among those in their 60s or older, poisoning was the main method.

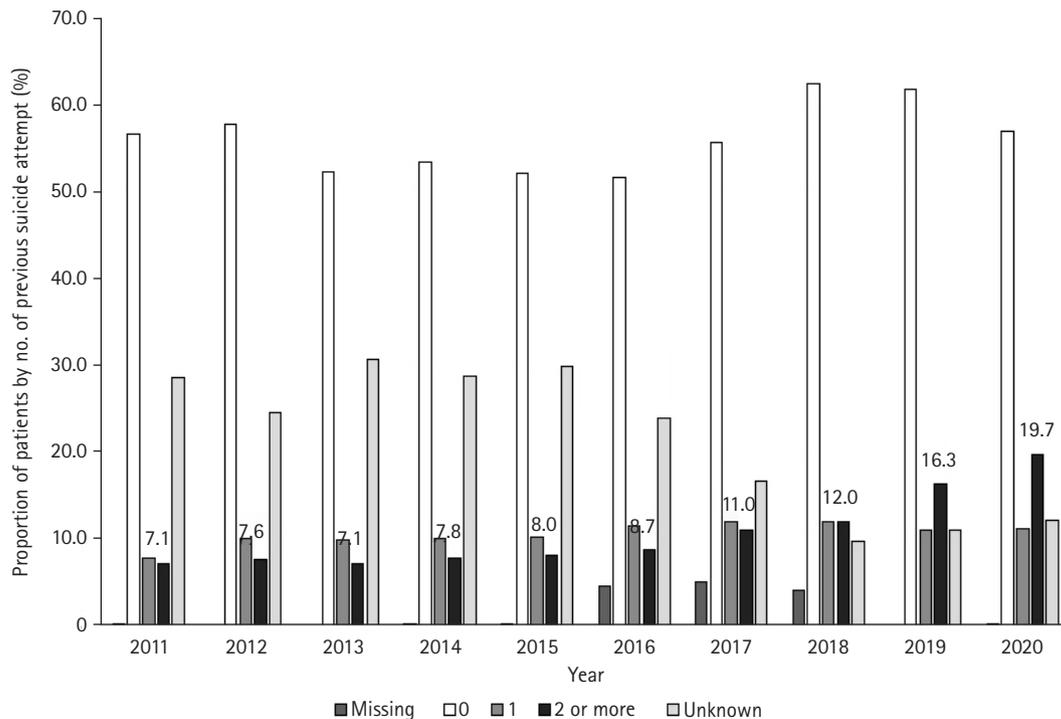


Fig. 8. Distribution of patients by number of previous suicide attempts ($p < 0.001$). Over the past 10 years, the proportion of patients with two or more previous suicide attempts has significantly increased.

7. 자해/자살 시도의 주요 수단으로서 중독환자(n=45,902명)의 특성 비교 분석

지난 10년간 중독환자는 남성 40.8%, 여성 59.2%로 여성이 더 많았으며, 비중독환자는 남성 52.8%, 여성 47.2%로 남성이 더 많았다($p < 0.001$). 중독환자의 평균 연령은 45 ± 19.3 세였으며, 비중독환자의 평균 연령은 36.6 ± 17.2 세로 중독환자의 평균 연령이 더 높았다($p < 0.001$). 이전 자해/자살 시도횟수가 0회, 1회, 2회 이상인 비율은 중독환자의 경우 각각 59.1%, 12.1%, 10.6%, 비중독환자의 경우 각각 52.1%, 8.6%, 12.8%로 중독환자에서 이전 자해/자살 시도가 없거나 1회 있었던 비율이 높았다($p < 0.001$) (Table 1). 사망률은 중독환자에서 4.0%, 비중독환자에서 13.6%였다($p < 0.001$) (Table 1).

중독환자 대상 연령대별 변화추이는 10대 이하는 2011년 9.8%에서 2020년 10.9%, 20대는 2011년 15.8%에서 2020년 24.7%으로 증가하는 경향을 보였다($p < 0.001$) (Fig. 9). 중독환자의 사망률은 최고 7.7% (2011년)이었으며 최저 2.5% (2020년)으로 감소하는 추세를 보였다($p < 0.001$) (Fig. 10).

고찰

본 연구는 지난 10년간 자해/자살 시도자의 특성 변화를 살피고, 주

요 자해/자살 수단인 중독환자의 특성을 분석하였다. 응급실로 내원한 손상환자 중 자해/자살 시도율은 증가하였으며, 자살로 인한 사망률은 감소하였다. 자살 사망률 감소에 있어 높은 사망률을 보이는 질식과 추락의 발생률은 큰 변화는 없었으나 다빈도 수단인 중독에 의한 사망률이 꾸준히 감소한 것이 주요 원인이 된 것으로 추정된다. 중독은 전 연령층에 걸쳐 가장 많이 이용된 수단이었으며, 10-20대의 젊은 층에서의 환자가 가장 높은 비율로 증가했다. 고령의 자살 시도군에서 사망률이 높았고, 사망환자군에서는 청년층에서 추락, 중장년층에서 질식, 노년층에서 중독이 사망의 주요 원인이었다. 중독 대 비중독환자군을 비교했을 때 중독은 전 연령층에 걸쳐, 주로 여성 환자에서 사용된 수단이었으며 첫 자살 시도 및 두 번째 자살 시도인 경우가 많았다.

본 연구결과 자해/자살 환자는 응급실로 내원한 전체 손상환자 수 대비 2.3%에서 5.0%로 점차 증가하였으며, 특히 2019년부터 2020년 기간에 그 증가속도가 빠른 경향을 보였다. 자해/자살 시도 내원 환자의 수는 늘었으나, 사망률은 10.8%에서 6.3%로 점차 감소하는 추세를 보였다. 2020년 호주에서 보고된 바에 따르면 두 개의 응급센터에서 전체 응급실 내원환자 중 자해/자살 시도 환자의 비율은 2009년 1.3%에서 2018년 3.1%로 증가하였으며¹⁴⁾, 2020년 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)의 발표에서도 응급실에서 자살사고 및 자해로 내원한 환자는 지난 2년간 25.5%가 증가하였고 지난 20년 이내에 근로 연령 성인의 자살률

Table 1. Characteristics of poisoning versus non-poisoning patients

Characteristic	Poisoning (N=45,902)	Non-poisoning (N=28,553)	p-value
Sex			<0.001
Male	18,747 (40.8)	15,088 (52.8)	
Female	27,155 (59.2)	13,465 (47.2)	
Age (yr)	45.0±19.3	36.6±17.2	<0.001
0-19	3,948 (8.6)	4,195 (14.7)	
20-29	7,933 (17.3)	8,306 (29.1)	
30-39	7,440 (16.2)	5,296 (18.5)	
40-49	8,788 (19.1)	4,528 (15.9)	
50-59	7,299 (15.9)	3,155 (11.0)	
60-69	4,138 (9.0)	1,345 (4.7)	
70-79	4,029 (8.8)	1,120 (3.9)	
≥80	2,327 (5.1)	608 (2.1)	
No. of previous suicide attempts			<0.001
0	27,128 (59.1)	14,877 (52.1)	
1	5,560 (12.1)	2,442 (8.6)	
≥2	4,874 (10.6)	3,652 (12.8)	
Unknown	7,854 (17.1)	6,802 (23.8)	
Missing	486 (1.1)	780 (2.7)	
Death	1,832 (4.0)	3,878 (13.6)	<0.001

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

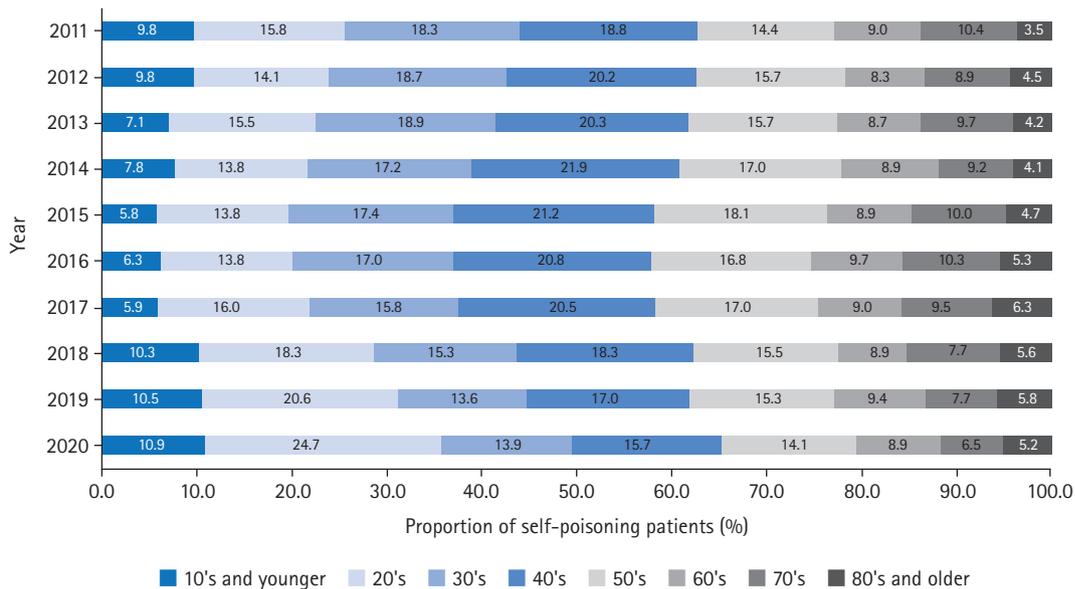


Fig. 9. Annual proportion of self-poisoning patients by age group ($p < 0.001$). From 2018 to 2020, the proportion of people in their 20s increased significantly.

은 약 40% 증가했다고 보고하였다¹⁵⁾. 2020년 세계보건기구(World Health Organization)에서 보고된 바에 따르면 2000년 전 세계적으로 791,855명이 자살로 사망했으며, 이 수는 점차 감소하여 2019년 703,220명이 사망하였다¹⁶⁾. 이런 해외 연구결과나 보고는 본 연

구의 결과와 같이 자해/자살 시도율은 증가하고, 자살 사망률은 감소하는 추세를 보여 유사한 경향성을 보였다.

본 연구에서 자해/자살 수단으로 중독이 가장 다빈도를 차지했으며(61.7%), 그 뒤로 자상/관통상이 뒤를 이었다. 자해/자살 수단별

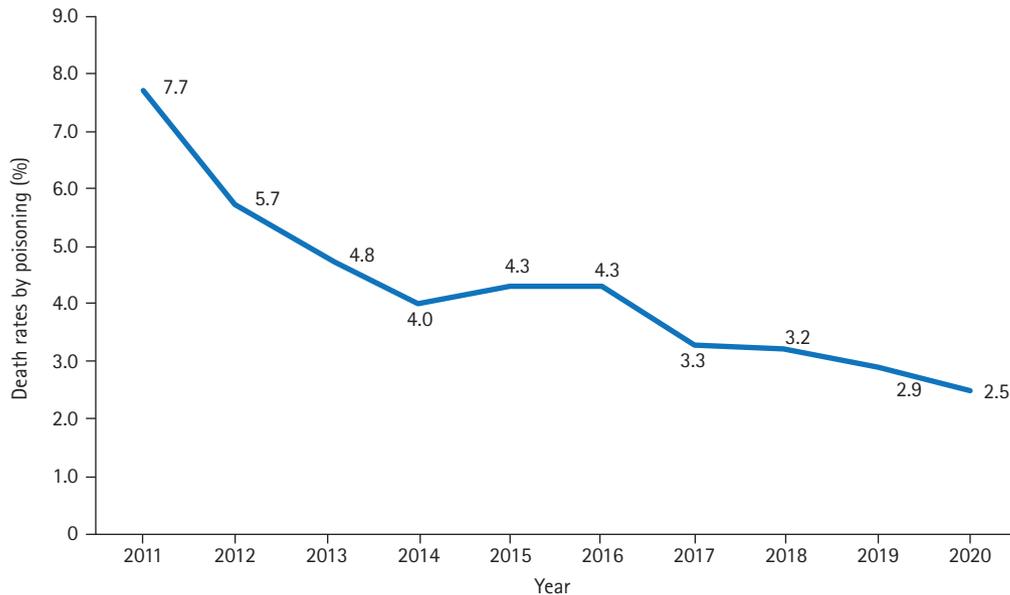


Fig. 10. Annual death rates by poisoning ($p < 0.001$). The death rate due to poisoning has gradually decreased over the past 10 years.

사망률은 질식, 추락이 각각 42%, 41.6%로 가장 높았으며 중독은 4.0%로 상대적으로 낮은 사망률을 보였다. 2016년 Canner 등¹⁷⁾이 보고한 연구결과에 따르면 미국에서 2006년부터 2013년까지 가장 다빈도로 이용된 수단은 중독이었으며(66.5%), 자살이 그 뒤를 이었다(22.1%). 2019년 미국 독성물질관리센터 연구결과에 따르면 10-15세의 환자의 경우 2000년부터 2010년까지는 중독을 수단으로 한 자해/자살 환자가 감소하였으나, 2011년부터 2018년에는 125%-299%의 증가 추세를 보이고 있다고 보고하였다¹⁸⁾. 본 연구결과로는 국내에서 자해/자살 수단으로서 중독은 2011년 62.4%, 2014년에는 63.8%, 2020년 59.5%로 소폭의 변화는 있었으나 꾸준히 가장 주요한 자해/자살 수단으로 사용되었다. Kwak 등¹¹⁾은 사회적으로 자살 시도자들의 사후관리 및 자살예방 관리대상으로서, 자살 시도 수단으로 중독을 이용한 환자군의 집중관리가 필요하다고 보고하였다. 국내에서는 자살 시도자에 대한 집중관리정책의 일환으로 응급실 기반 자살 시도자 사후관리사업 등을 통해 자살 시도자의 초기평가, 사후관리, 지역사회연계 등을 통한 노력이 이루어지고 있으며, 자살 시도에 주요 사용되는 주요 물질들에 대한 관리 정책 또한 시행되고 있다¹⁹⁾. 여기에 더하여 의도적 중독질환을 관리하기 위한 정책 마련이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구결과, 자해/자살을 시도한 연령대 비율은 지난 10년 동안 20대가 다른 연령에 비해 높았으며, 그 비율은 점차 늘어나고 있는 추세에 있다. Stapelberg 등¹⁴⁾이 2020년 호주에서 보고한 바에 따르면 2009년부터 2018년까지 응급센터로 내원한 자해/자살 환자 중 15-24세의 젊은 여성층의 증가 비율이 가장 높았다. 2016년 미국에서 진행된 연구결과에 따르면 2006년부터 2013년까지 10만 명당

자해/자살 시도로 응급실을 내원한 인구는 큰 변동은 없었으나, 15-19세 여성에서 그 비율이 가장 높았다고 보고하였다¹⁷⁾. Griffin 등²⁰⁾이 2018년에 시행한 연구에서는 아일랜드에서 2007년부터 2016년까지 응급실로 내원한 10-24세의 자해/자살 시도 환자는 약 22%가 증가했으며 주로 10-14세의 여성에서 가장 증가 폭이 컸다고 보고하였다. 젊은 층에서의 자해/자살 시도가 늘어나는 이유는 복잡적이며, Steele 등²¹⁾은 10대 자살 시도군의 위험요인으로 성소수자 및 이전 자살 시도 과거력, 학대 및 폭력 노출, 그리고 가족의 정신과적 과거력 및 가족의 자살 이력을 선정하였다. 국내 연구에서는 경쟁적인 학업분위기, 상담 등의 정신적 지지를 찾는 행태의 감소, 그리고 부모의 이혼, 학교폭력 등을 위험요인으로 보았다²²⁾. Farah 등¹²⁾에 따르면 미국에서 코로나-19 유행시기에 10-19세의 환자군에서 그 이전 시기에 비해 중독 자해 환자가 30.0% 증가했다고 보고하였다. 본 연구에서도 상기 연구와 유사한 경향을 보였다. 20대 환자군이 2011년에는 전 연령대의 자해/자살 시도군 중 21.0%였으며, 2018년에는 22.7%, 2019년에는 24.6%, 2020년에는 29.3%로 2018-2020년 기간에 특히 빠르게 증가하는 추세를 보였다(Fig. 5). 본 연구에서도 중독환자 중 10-20대의 비율은 2011년 25.6%에서 2022년 35.7%로 급격히 증가하였다(Fig. 9). 더욱 효과적으로 자살 시도를 예방하기 위해서는 자해/자살 시도의 증가 속도가 빠른 10-20대 연령층을 주요 대상으로 한 의도적 중독질환 예방교육 등 구체적이고 자해/자살 시도 다빈도 연령층에 대한 집중적 관리정책 마련이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 연령대가 높을수록 사망률이 증가하는 추세를 보였다. 전 연령층에서 이용된 자해/자살 시도 수단 중 중독이 가장 높은

비율을 보였으나, 젊은 층에서는 더 낮은 비율로(48.5%-48.9%), 고령층에서는 더 높은 비율로(78.2%-79.3%) 이용되었다. Wu 등²³⁾에 따르면 연령별, 성별에 따른 주요 자살 사망 수단은 각 국가마다 차이가 조금씩 달랐으며, 총기 소지가 불법인 우리나라와는 달리 다수가 차원에서 볼 때 총상은 주요 수단 중 하나로 보고되며, 58개국에서 자살 사망자의 주요 자살 사망 수단은 질식이라고 보고하였다. 본 연구에서도 전체 자살 사망자 중 사용빈도가 가장 높은 방법이 질식이었고(40.4%), 중독이 두 번째로 많이 사용된 수단이었다(32.1%). 또한 연령층에 따라 자살 수단의 차이를 보였는데, 청소년-청년층에서는 추락, 중장년층에서는 질식, 노년층에서는 중독을 주요 수단으로 선택하였다. 비록 중독은 질식이나 추락과 같은 수단보다 그 사망률이 낮으나(4.0%) 노년층에서의 중독은 치명적이었다. 본 연구와 유사하게, Beghi 등²⁴⁾은 65세 이상의 노년층에서 자해 수단 중 특히 중독을 자살의 위험요인으로 평가하였다. 각 연령층에 맞는 자살 예방정책과 함께, 특히 노년층을 대상으로 한 자살 시도 예방 및 중독 예방정책 마련 등 자살 고위험군에 대한 대책 마련이 우선순위로 마련되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 자해/자살 환자의 자살 시도 과거력을 시계열로 분석해 봤을 때 10년간 이전 자살 시도횟수가 2회 이상인, 자해/자살 시도를 반복적으로 시행한 환자군의 비율이 7.0%에서 19.7%로 크게 상승하였다(Fig. 9). 반복적인 자살 시도자의 경우 이전에 사용하였던 수단을 다시 사용하고, 나아가 실제 자살로 이어지는 비율이 높음을 고려해볼 때²⁵⁾, 이러한 자살 수단을 집중적으로 분석하여 관리하는 것이 자살 차후 자살 예방프로그램을 보완/개발하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 나아가 이러한 수단을 자주 이용하는 환자군(연령, 성별, 이전 자살 시도 이력)을 분석하면 자살 고위험군 환자의 관리에 있어 도움이 될 것으로 예측된다.

본 연구에서는 자살 시도를 반복한 환자군일수록 사망률은 낮았다. 이전 자살 시도가 실제 사망으로 이어지는 가장 주요한 위험인자라는 연구결과²⁶⁾나 2016에 시행된 국내 연구⁹⁾에서 이전 자살 시도가 없는 환자군과 반복적인 자살 시도군의 치명률에 유의미한 차이가 없었다는 보고와는 다른 결과가 도출되었다. 본 연구에서는 이전 자해/자살 시도횟수가 0회인 환자는 사망률이 7.0%, 1회인 환자군은 3.5%, 2회 이상인 환자군은 2.3%였다. 이전 자해/자살 시도횟수가 미상인 환자군이 19.7%로 확인되었으며, 미상값을 가진 환자군의 사망률은 15.6%로 이전 자살 시도횟수가 0회, 1회, 2회 이상인 환자군들보다 높았는데, 이는 사망환자의 과거 자해/자살 시도횟수를 파악하는 데 어려움이 있어 상기와 같은 결과가 도출되었다고 생각된다.

본 연구에서 중독/비중독 수단으로 내원한 환자를 비교했을 시 중독은 여성 환자가, 비중독은 남성 환자의 비율이 높았다. 평균 연령은 중독환자가 45.0세, 비중독환자가 36.6세로 중독환자의 연령이 더 높았으며, 비중독환자들이 10-20대에 집중되어 있는 것에 반해 중독환자는 전 연령층에 걸쳐 발생하여 나타난 결과로 보인다. 이전

자해/자살 시도횟수는 중독이 0회, 1회인 환자가 더 많았으며 2회 이상인 환자는 비중독환자에서 더 높은 비율로 나타났다. 이는 환자가 첫 번째 자살 시도 및 자살 시도 재발 때 중독을 그 수단으로 선택하는 경우가 많음을 추정할 수 있다. 환자가 자살 시도를 반복하는 경우 사망률이 높은 비중독 수단을 이용할 가능성이 있기에 해당 환자군에 집중하여 사후관리를 해야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서, 중독은 그 사망률이 4.0%로, 비중독 사망률인 13.6%보다 낮으나, 자해/자살 시도자 중 중독이 차지하는 비중이 여전히 높고, 특히 70세 이상의 고령층에서 주요 자해/자살의 수단의 78.6%를 차지하여 중독으로 인한 실제 총 사망자 수는 1,832명이었다. 국내에서는 2011년 Paraquat 계열 제초제인 그라목손의 농약품목 등록 취소결정 및 2012년부터 생산/판매 중지제도가 시행되었고, 그 결과 자살 사망률의 감소로 이어졌다는 보고들이 있다^{27,28)}. 본 연구에서도 중독환자의 사망률은 최고 7.7% (2011년)였으며 최저 2.5% (2020년)로 감소하는 추세를 보였다. 자해/자살의 주요 수단인 중독에서 치명적인 그라목손 생산/판매 중지제도의 시행이 중독에 의한 사망률 감소와 함께 전체적인 자해/자살 사망자의 감소로 이어진 것으로 판단된다.

이 논문의 제한점은 다음과 같다. 첫 번째로, 환자의 이전 자해/자살 시도횟수를 볼 때 결측치와 미상값이 각각 1.5%, 19.7%로 많아 실제적인 이전 자살 시도횟수의 변화 및 이전 자살 시도횟수와 사망률과의 상관성을 분석하는 데 제한점이 있다. 두 번째로, 이전 자해/자살 시도력이 있는 경우, 이전 시도의 수단은 본 데이터에 포함되어 있지 않아 반복적인 자해/자살 시도자가 어떠한 수단으로 이전 자해/자살 시도를 했는지 알 수 없으므로, 자살 사망자가 시행한 실제 자살 수단과 이전에 사용한 자살 시도 수단이 일치하는지 여부를 알 수 없었다. 세 번째로, 중독환자와 비중독환자를 비교하는 데 있어, 비중독 수단에는 사망률이 낮고 빈도가 높은 자살과, 사망률이 높고 빈도가 낮은 추락, 질식을 함께 분석하였기에, 성격이 다른 자해/자살 수단이 포함되어 있어 상기 수단의 특징을 분석하는 데 제한이 있었을 것으로 생각된다. 네 번째로, 본 연구에서 바탕이 된 응급실 손상환자 심층조사는 본 연구의 대상환자 포함 기간 중 2015년에 참여 병원 개수가 증가하고 변경되어 동일 코호트 집단에서 이루어진 연구가 아닌 점을 유의하여야 한다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 지난 10년간의 한국의 자해/자살 추이를 다기관 국가 자료를 통해 확인하였고, 대상 환자의 규모가 방대하여 통계적으로 유의미한 결과를 도출하였으며, 향후 자살 시도자 사후관리프로그램 및 자살예방사업과 정책을 수립하는 데 있어 집중 대상이 되는 환자군을 제시한 것에 의미가 있다.

결론

지난 10년 동안 응급실로 내원한 자해/자살 시도자의 발생률은 증가하였으며 자살 사망률은 감소하였다. 10년간 가장 흔한 자해/자살

수단은 중독이었다. 중독으로 인한 사망률은 높지 않으나, 모든 연령층에서 가장 다빈도로 사용되는 자해/자살 시도 수단이고, 고령층(70대 이상)에서 자해/자살 시도의 주요 수단이며, 자살 사망의 주요 수단이었다. 10-20대에서 중독 수단에 의한 자해/자살이 최근 2-3년간 증가하는 추세이며, 의도적 중독에서 10-20대의 비율이 빠르게 증가하였다. 향후 자해/자살 시도자들의 사후 관리 및 자살예방에 있어 10-20대 대상 자해/자살 시도 예방교육과 함께 고령층에 대한 중독 사망 예방교육 등 자해/자살 고위험군에 대한 집중관리가 필요하다. 이런 맞춤형 관리정책의 일환으로 의도적 중독예방 및 관리방안의 마련은 청년층의 자해/자살 시도 감소와 고령층의 자살 사망을 감소시켜 전체 자해/자살 사망률을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

ORCID

Kyu Hyun Pai	https://orcid.org/0000-0001-9529-8003
Sung Woo Lee	https://orcid.org/0000-0003-4492-0258
Su Jin Kim	https://orcid.org/0000-0003-3769-9647
Kap Su Han	https://orcid.org/0000-0003-0205-1269
Juhyun Song	https://orcid.org/0000-0001-6217-7360
Sijin Lee	https://orcid.org/0000-0001-9556-0665
Ji Hwan Park	https://orcid.org/0009-0000-7138-1806
Jeijoon Song	https://orcid.org/0009-0001-1543-4632

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

REFERENCES

1. Statistics Korea. Safety report 2021. Daejeon: Statistics Korea; 2021.
2. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD factbook 2015-2016: economic, environmental and social statistics [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2016 [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-factbook-2015-2016_factbook-2015-en
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. In-depth investigation of injured patients in the emergency department. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021.
4. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M, et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016;3:646-59. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30030-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30030-x)
5. Miller IW, Camargo CA, Arias SA, Sullivan AF, Allen MH, Goldstein AB, et al. suicide prevention in an emergency department population: the ED-SAFE study. *JAMA Psychiatry* 2017;74:563-70. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0678>
6. Osafo J, Asante KO, Akotia CS. Suicide prevention in the African region. *Crisis* 2020;41:S53-71. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000668>
7. Matsubayashi T, Ueda M. The effect of national suicide prevention programs on suicide rates in 21 OECD nations. *Soc Sci Med* 2011;73:1395-400. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.08.022>
8. Vijayakumar L, Chandra PS, Kumar MS, Pathare S, Banerjee D, Goswami T, et al. The national suicide prevention strategy in India: context and considerations for urgent action. *Lancet Psychiatry* 2022;9:160-8. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00152-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00152-8)
9. Koo T, Lee K, Seo WS, Lee JH, Kim HC, Lee SW, et al. Comparison of clinical characteristics between single and repeated suicide attempters admitted to emergency room. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2016;55:224-33. <https://doi.org/10.4306/jknpa.2016.55.3.224>
10. Ministry of Health and Welfare; Korea Foundation for Suicide Prevention. White paper on suicide prevention 2022. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2022.
11. Kwak MH, Kang HY, Lee SJ, Han KS, Kim SJ, Lee EJ, et al. Self-poisoning as a target group for prevention of suicide. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2018;16:93-101. <https://doi.org/10.22537/jksct.2018.16.2.93>
12. Farah R, Rege SV, Cole RJ, Holstege CP. Suspected suicide attempts by self-poisoning among persons aged 10-19 years during the COVID-19 pandemic: United States, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:426-30. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7216a3>
13. Korea Disease Control and Prevention Agency. National Injury Information Portal [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; c2021 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/injury/biz/injury/bsn->

- sIntrcn/emrrscDamgPatntDepthsExaminMain.do;sessionid=GM-kJ1PRRYfd2ip_Pn8ny3q977cWLYng0K1VTqDq.injury20
14. Stapelberg NJ, Svetcic J, Hughes I, Turner K. Suicidal presentations to emergency departments in a large Australian public health service over 10 years. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5920. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165920>
 15. Kuehn BM. Rising emergency department visits for suicidal ideation and self-harm. *JAMA* 2020;323:917. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1596>
 16. World Health Organization. Global health estimates 2020 [Internet]. Oxford: Our World in Data; 2022 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://ourworldindata.org/suicide>
 17. Canner JK, Giuliano K, Selvarajah S, Hammond ER, Schneider EB. Emergency department visits for attempted suicide and self harm in the USA: 2006-2013. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018;27:94-102. <https://doi.org/10.1017/s2045796016000871>
 18. Spiller HA, Ackerman JP, Spiller NE, Casavant MJ. Sex- and age-specific increases in suicide attempts by self-poisoning in the United States among youth and young adults from 2000 to 2018. *J Pediatr* 2019;210:201-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.045>
 19. Shin YH, Lee S, Kim SJ, Yoon YH, Lee SW; Seoul Poison Control Center. 2022 Annual report of the Seoul Poison Control Center. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2023;21:39-55. <https://doi.org/10.22537/jksct.2023.00006>
 20. Griffin E, McMahan E, McNicholas F, Corcoran P, Perry JJ, Arensman E. Increasing rates of self-harm among children, adolescents and young adults: a 10-year national registry study 2007-2016. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53:663-71. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1522-1>
 21. Steele IH, Thrower N, Noroian P, Saleh FM. Understanding suicide across the lifespan: a United States perspective of suicide risk factors, assessment & management. *J Forensic Sci* 2018;63:162-71. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13519>
 22. Kwak CW, Ickovics JR. Adolescent suicide in South Korea: risk factors and proposed multi-dimensional solution. *Asian J Psychiatr* 2019;43:150-3. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.027>
 23. Wu Y, Schwebel DC, Huang Y, Ning P, Cheng P, Hu G. Sex-specific and age-specific suicide mortality by method in 58 countries between 2000 and 2015. *Inj Prev* 2021;27:61-70. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2019-043601>
 24. Beghi M, Butera E, Cerri CG, Cornaggia CM, Febbo F, Mollica A, et al. Suicidal behaviour in older age: a systematic review of risk factors associated to suicide attempts and completed suicides. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:193-211. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.011>
 25. Runeson B, Tidemalm D, Dahlin M, Lichtenstein P, Langstrom N. Method of attempted suicide as predictor of subsequent successful suicide: national long term cohort study. *BMJ* 2010;341:c3222. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3222>
 26. Bostwick JM, Pabbati C, Geske JR, McKean AJ. Suicide attempt as a risk factor for completed suicide: even more lethal than we knew. *Am J Psychiatry* 2016;173:1094-100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070854>
 27. Myung W, Lee GH, Won HH, Fava M, Mischoulon D, Nyer M, et al. Paraquat prohibition and change in the suicide rate and methods in South Korea. *PLoS One* 2015;10:e0128980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128980>
 28. Cha ES, Chang SS, Gunnell D, Eddleston M, Khang YH, Lee WJ. Impact of paraquat regulation on suicide in South Korea. *Int J Epidemiol* 2016;45:470-9. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv304>

SH-SY5Y 인간 신경모세포종 세포에서 MPTP 유발 세포 독성에 대한 거저리(*Tenebrio molitor*) 추출물의 보호효과

조인호¹, 김유지², 김선태^{1,3}

¹원광대학교병원 응급의학과, 원광대학교 의과대학 ²생리학교실, ³응급의학교실

Protective effects of mealworm (*Tenebrio molitor*) extract on N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced cellular toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells

In Ho Jo, M.D.¹, Yoo Ji Kim², Seon Tae Kim, M.D.^{1,3}

¹Department of Emergency Medicine, Wonkwang University Hospital, Iksan, Departments of ²Physiology and ³Emergency Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Received: November 24, 2023

Revised: December 6, 2023

Accepted: December 12, 2023

Corresponding author:

Seon Tae Kim

Department of Emergency
Medicine, Wonkwang University
Hospital, Wonkwang University
School of Medicine, 895 Muwang-
ro, Iksan 54538, Korea
Tel: +82-63-859-1072
Fax: +82-63-859-2129
E-mail: kst5478@wku.ac.kr

Purpose: Edible insect extracts have been used as an alternative source for medicinal supplements due to their significant antioxidative and anti-inflammatory activity. Recent studies have reported that anti-microbial peptides from insects have neuroprotective effects on dopamine toxins. The purpose of this study was to investigate the protective functions of mealworm (*Tenebrio molitor*) extract (MWE) on N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced cellular toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells.

Methods: Cellular toxicity induced by the MPTP toxin and the impact of MWE on cell survival were analyzed using MTT assays. DAPI staining was performed to observe apoptotic phenomena caused by MPTP. Changes in caspase-3 activity and protein expression were observed using enzyme activity assays and western blot assays, respectively.

Results: MWE exerted significant antioxidant activity, which was measured by both DPPH and ABTS radical assays, with a dose-dependent relationship. Furthermore, MWE resulted in cellular proliferation in SH-SY5Y cells in a dose-dependent manner. Furthermore, MWE pretreatment significantly inhibited MPTP-induced cytotoxicity, with a dose-dependent relationship. The morphological characteristics of apoptosis and increased reactive oxygen species induced by MPTP were also significantly reduced by MWE pretreatment.

Conclusion: MWE treatment significantly attenuated MPTP-induced changes in the levels of proteins associated with apoptosis, such as caspase-3 and PARP. These findings suggest that MWE exerts neuroprotective effects on human neuroblastoma SH-SY5Y cells subject to MPTP-induced dopaminergic neurodegeneration.

Keywords: SH-SY5Y cells, MPTP, Mealworm extract, Antioxidative, Anti-apoptosis

서론

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 퇴행성 뇌질환 중 2번째로

많으며, 노인인구가 증가하면서 발병률도 상승한다. 병인학적으로 중뇌 흑질 부위의 도파민성 신경세포의 사멸에 의해 신경전달물질 중의 하나인 도파민이 결핍되면서 운동완서, 진전, 강직 등의 운동장

에가 발생된다^{1,2}. 파킨슨병 환자에 대한 사후연구는 극히 어렵기 때문에 이 질병에 대한 여러 연구 모델이 개발되었는데, 신경독성을 이용하여 만든 모델에서 주로 수행되고 있으며 catecholamine성 신경만을 선택적으로 파괴하는 것으로 알려진 N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)라는 물질을 이용한 파킨슨 질환 모델이 가장 많이 사용되고 있다³. *In vitro* 파킨슨병 모델로는 SH-SY5Y 신경세포주를 이용하여 MPTP에 의해 유도되는 세포 사멸 현상이 널리 사용되며, 다양한 약물 및 약용식물의 항산화 물질 및 천연 폴리페놀 추출물은 파킨슨병 모델을 유발하는 MPTP에 의한 신경독성을 효율적으로 억제 또는 보호하는 효과가 있는 것으로 보고되었다^{4,5}.

우리나라에서 메뚜기, 백강잠, 식용누에유충·번데기, 갈색거저리 유충, 쌍벌귀뚜라미, 흰점박이꽃무지 유충, 장수풍뎡이 유충, 아메리카왕거저리 유충(탈지 분말), 수벌 번데기, 풀무치(‘21 한시적 인정) 등 총 10종이 식품원료로 사용 가능한 식용곤충으로 식약처로부터 인정받았다. 식용곤충은 저비용으로 사육할 수 있어 대체단백질 자원으로 활용이 가능하기 때문에 단백질 공급원으로써 곤충의 식용화와 관련된 산업이 전 세계적으로 급속도로 성장하고 있다. 식용곤충은 영양학적으로도 우수한 구성성분을 보유하고 있어 곤충을 활용한 기능성 소재를 개발하기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다^{6,7}.

동양의학에서 식용곤충은 약용으로서 효용이 크기 때문에 질병치료 목적으로 오래 전부터 사용되어 왔으며, 우리나라에서는 동의보감 탕액편에 약 95종의 충부약재의 임상적 효능 및 주치가 서술되어 있다. 최근 들어 곤충 유래 한약재의 효능을 과학적으로 규명하고 기능성 소재로 개발하기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히 뇌신경계 질환을 타겟으로 한 연구가 다수 이루어져 관련 특허가 다수 등록되어 있으며, 이 중 선택(蟬退)의 항파킨슨 효과와 제조(蟻蟻)의 뇌독성 억제효과 등이 보고되었다^{8,9}.

갈색거저리(*Tenebrio molitor*)는 딱정벌레목 거저리과의 곤충으로, 갈색쌀거저리라고도 한다. 몸길이는 약 15 mm 정도이며, 몸 빛깔이 구룡충(구룡거저리)과 비슷해 어두운 갈색이며 광택이 난다. 갈색거저리의 유충은 밀웜(mealworm)이라 하고, 유충은 번데기가 되기까지 먹이와 온도에 따라 18-19번 탈피한다. 밀웜은 대두보다 필수 아미노산을 많이 함유하고 있고, 육류에 비해 불포화 지방산 함량이 높으며, 비타민 A와 철, 식이섬유 등이 비교적 풍부한 편으로 영양적인 장점이 많다¹⁰. 이와 관련하여, 갈색거저리가 단백질 함량이 매우 높은 고단백질 소재로 식품 원료로 가치가 높다고 평가되어 미래의 식량 자원으로 각광받고 있으며, 2016년 식용 곤충원료로 식품공전에 등록됨으로써 갈색거저리의 활용에 대한 관심이 높아지고 있지만⁶, 갈색거저리를 한방분야에서 약용으로 사용할 예는 드물다. 갈색거저리 추출물(mealworm extract, MWE)의 기능성 연구로는 항산화 및 항염증 효과, 골질환의 개선, 혈전증의 예방, 근육생성 촉진의 생리활성 작용들이 보고되었다¹⁰⁻¹⁴.

곤충유래 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)는 바이러스 및 세균 감염으로 곤충을 보호하기 위하여 곤충에서 자체 합성되는 저분자 단백질체로, 항균, 항염증, 항산화 기능들을 가지고 있다¹⁵. 또한 곤충유래 항균 펩타이드들은 신경세포의 성장 및 사멸에 관여한다는 연구들이 보고되었으며, 특히 항균 펩타이드의 합성체가 펩타이드들이 SH-SY5Y 세포주의 분열을 촉진할 뿐만 아니라 MPTP에 의해 유도되는 *in vitro* 파킨슨 모델에서 신경세포의 사멸을 억제한다는 연구결과들이 보고되었다^{16,17}. 그러나 MWE 자체가 *in vitro* 파킨슨 모델에서 신경세포의 사멸에 미치는 효과는 보고되지 않았다. 따라서 본 연구의 목적은 MPTP 신경독성에 의한 SH-SY5Y 세포주의 성장 및 사멸에 갈색거저리 수용성 추출물이 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

대상과 방법

1. 시약 및 항체

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), fetal bovine serum (FBS), antibiotics-antimycotics 및 trypsin-ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 등은 Thermo Fisher Scientific Inc. (Gibco, Grand Island, NY, USA)로부터 구입하였다. 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT), N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), sodium dodecyl sulfate (SDS), dimethyl sulfoxide (DMSO), 4',6'-diamidino-2-phenylindole (DAPI) 등은 Sigma-Aldrich Chemical (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. Nitrocellulose paper (Hybond-C, RPN303C)는 Amersham Biosciences Co. (Amersham, UK)에서 구입하였다. Anti-cleaved caspase-3와 anti-PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) 항체 등은 Cell Signaling Technology Inc. (Beverly, MA, USA)로부터 구입하였으며, anti-β-actin 항체는 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA)에서 구입하였다.

2. 세포배양

사람 신경모세포종 SH-SY5Y 세포주는 한국세포주은행(Korean Cell Line Bank, Seoul, Korea)에서 분양받았으며, 10% FBS와 1% antibiotics-antimycotics가 함유된 DMEM 배지를 사용하여 37°C와 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 일주일에 2번 간격으로 0.05% trypsin-EDTA를 사용하여 계대배양을 하였으며, 배양액을 교체한 후 log phase에 있는 세포를 사용하였다. 세포는 1×10⁵ cells/mL로 seeding하여 24시간 전배양 후, 10% FBS가 포함된 DMEM 배

지에서 MWE와 함께 MPTP을 처리하였다.

3. 항산화 효능 검사

1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical 소거능은 상추밭 효추출물을 아질산염(NO_2) 농도를 기준으로 10, 50, 100, 200 ppm 농도로 희석하여, 각각의 희석된 시료액 50 μL 와 DPPH 용액 50 μL 를 혼합하여 암실조건에서 30분간 방치시킨 후, Spectra-MAX M2 multi-mode microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 517 nm에서 흡광도(optical density, OD)를 측정하였다. 시료를 첨가하지 않는 음성 대조군과 비교하여 유리라디칼 소거활성(radical scavenging activity)을 다음과 같이 계산하여 백분율(%)로 나타내었다.

$$\text{DPPH radical scavenging activity (\%)} = \frac{\text{OD}_{517} \text{ of control} - \text{OD}_{517} \text{ of sample}}{\text{OD}_{517} \text{ of control}} \times 100$$

ABTS radical 소거능은 7.4 mM ABTS 용액에 2.6 mM $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 를 혼합하여 암실조건에서 12시간 정도 반응시킨 후 734 nm에서 OD 값이 0.700 ± 0.05 가 되도록 ABTS 용액을 희석하여 사용하였다. ABTS 용액 180 μL 와 각각의 희석된 시료액 20 μL 를 혼합하여 암실조건에서 15분간 유지시킨 후, SpectraMAX M2 multi-mode microplate reader (Molecular Devices)를 이용하여 734 nm에서 OD를 측정하였다. 시료를 첨가하지 않는 음성 대조군과 비교하여 유리라디칼 소거활성을 다음과 같이 계산하여 백분율(%)로 나타내었다.

$$\text{ABTS radical scavenging activity (\%)} = \frac{\text{OD}_{734} \text{ of control} - \text{OD}_{734} \text{ of sample}}{\text{OD}_{734} \text{ of control}} \times 100$$

4. 갈색거저리 추출물 제조

본 연구에 사용한 갈색거저리는 스마트팜 시설에서 무균상태로의 곤충사육시설에서 사육하는 농업회사법인 흥농(Heuknong Co. Ltd., Namwon, Korea)에서 분양을 받았으며, 농촌진흥청에서 수립된 갈색거저리 사육 및 분말 제조 매뉴얼(Rural Development Administration 2015)에 근거하여 2일 이상 절식한 갈색거저리를 액체질소에 급속동결하고, -70°C 초저온 냉동고(Nihon Freezer, Tokyo, Japan)에서 24시간 이상 냉동시켰다. 40 g 동결 갈색거저리를 0.1% acetic acid 함유 50 mM phosphate buffer (pH 7.4) 용액 100 mL (weight/volume)에 넣고 고속 분쇄기로 3분 동안 분쇄하였다. 갈색거저리 분쇄액을 다시 초음파 분쇄기에서 3분간 다시 추가적으로 분쇄하였다. 갈색거저리 분쇄액을 4°C 에서 1일간 방치한 후 12,000 rpm으로 원심분리하여 상층액만 회수하여 실험에 사용하였다. 수용성 상층액(MWE)을 다시 PBS 용액에 3배 희석하여 세포실험에 사용하였다.

5. 세포 증식 및 생존율 측정

SH-SY5Y 세포의 증식률은 세포를 24-wells 플레이트에 1×10^5 cells/mL씩 분주하여 24시간 전 배양하고 MWE를 5, 10, 25, 50 μL 용량으로 각각 처리하고 5일간 배양하였다. 배양 5일째 MTT (0.5 mg/mL) 용액을 첨가하고 37°C 에서 4시간 배양하였다. 상등액을 주의 깊게 제거하고 살아있는 세포에 의해 생성된 보라색 불용성 formazan은 DMSO로 용해하였다. Formazan의 양은 Spectra-MAX M2 multi-mode microplate reader (Molecular Devices)를 이용하여 570 nm에서 OD를 측정하였다. 세포생존율(cell viability)은 다음과 같이 계산하여 백분율(%)로 표시하였다.

$$\text{Cell viability (\%)} = \frac{\text{OD}_{570} \text{ of treated cells}}{\text{OD}_{570} \text{ of control cells}} \times 100$$

MPTP에 의한 SH-SY5Y 세포의 생존율 변화는 전 배양된 SH-SY5Y 세포에 MPTP를 1 mM과 2 mM 농도로 12시간 처리한 다음 MTT assay를 실시하였으며, MPTP에 의한 신경독성에 MWE의 효과는 전 배양된 세포에 5, 10, 25, 50 μL 용량으로 1시간 전처리한 다음 MPTP를 1 mM 또는 2 mM 농도로 12시간 처리한 다음 MTT assay를 실시하였다.

6. DAPI 염색

세포는 DAPI-메탄올(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 용액으로 세척하고, DAPI-메탄올 용액으로 37°C 에서 15분간 염색하였으며, 염색된 세포는 메탄올로 세척하고 Olympus IX71 형광현미경(Olympus, Tokyo, Japan)을 이용하여 세포 핵의 형태 변화를 관찰하였다.

7. 세포 내 활성산소종 측정

MPTP에 의한 세포 내 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성을 측정하기 위하여 형광 probe DCFH-DA를 이용하였다. 비형광 물질인 DCFH-DA는 세포 내 ROS와 반응하여 형광을 발하는 2',7'-dichlorofluorescein (DCF)로 변환되어 녹색의 형광을 나타낸다. 세포 내 ROS의 양을 측정하기 위하여 SH-SY5Y 세포를 배양하고 2 mM MPTP 및 5와 25 μL MWE를 6시간 처리한 후, 20 μM DCFH-DA를 첨가하여 37°C 에서 30분간 배양 후 PBS (pH 7.4)로 세척하고 Olympus IX71 형광현미경(Olympus)으로 세포 내 ROS의 생성 정도를 관찰하였다. 이후 DMSO 용액으로 세포를 용해하여 세포 내 DCF 형광량을 SpectraMAX M2 multi-mode microplate reader (Molecular Devices)를 이용하여 excitation 파장 485 nm와 emission 파장 524 nm에서 측정하였다.

8. Caspase-3 활성 측정

Caspase-3 활성측정은 Colorimetric Caspase-3 Assay Kit (Abcam, Cambridge, MA, USA)를 이용하여 측정하였다. 제조사의 방법에 따라서 세포용해물을 추출하였고, Bradford 검사법을 이용하여 단백질농도를 측정하였다. 50 µL의 세포용해물(총 50 µg의 단백질)과 50 µL의 2× reaction buffer 및 5 µL의 4 mM DEVD-pNA substrate를 혼합하여 37°C에서 1시간 배양하였다. Enzyme-catalyzed 되어 방출된 p-nitroaniline를 SpectraMAX M2 multi-mode microplate reader (Molecular Devices)를 이용하여 405 nm에서 측정하였으며, caspase-3 활성은 다음과 같이 계산하여 백분율(%)로 나타내었다.

$$\text{Caspase-3 activity (\%)} = \frac{\text{OD}_{405} \text{ of treated cells}}{\text{OD}_{405} \text{ of control cells}} \times 100$$

9. 면역형광염색

면역형광염색을 위하여 SH-SY5Y 세포는 cover slip (Marienfeld, Lauda-Königshofen, Germany)을 넣은 24-well plate (Falcon; BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA)에서 배양한 상태에서 MWE 10–25 µL 용량을 처리하고 5일간 방치하였다. 배양액을 제거하고 PBS (pH 7.4)로 3회 세척을 하고, PBS에 희석시킨 4% paraformaldehyde (pH 7.2) 액으로 상온에서 10분간 고정을 하였다. PBS로 고정액을 세척하여 낸 후, PBS로 희석한 0.1% Triton X-100 액에 anti-Ki67 항체(1:500, rabbit-polyclonal; Abcam, Boston, USA Iowa)를 1:300의 농도로 희석하여 SH-SY5Y 세포와 같이 24시간 동안 상온에서 반응시켰다. 반응을 마친 SH-SY5Y 세포는 PBS로 3회 세척하고, 다시 PBS에 1:500의 농도로 희석한 Alexa Fluor 488 anti-rabbit immunoglobulin G (Molecular Probes, Eugene, OR, USA)와 함께 1시간 동안 상온에서 반응을 시켰다. 핵 염색을 위하여 DAPI (1:5,000; Molecular Probes)로 15분간 상온에서 염색을 하였다. 염색된 세포는 Olympus IX71 형광현미경(Olympus)을 이용하여 관찰하였다.

10. Immunoblot 분석

세포는 ice-cold PBS (pH 7.4)로 세척하고 RIPA lysis buffer로 얼음 위에서 30분간 용해한 후, 세포용해물들은 4°C, 14,000 rpm에서 15분간 원심분리하였다. 추출한 단백질의 농도는 Bradford 단백질 정량법을 이용하여 측정하였고 동량의 단백질을 SDS-polyacrylamide gel electrophoresis로 전기영동하였다. 전기영동한 gel에서 nitrocellulose membrane에 단백질을 전이시켰고, 5% skim milk 가 함유된 Tris-buffered saline + Tween-20 (20 mM Tris-HCl,

150 mM NaCl, pH 7.6, 0.05% Tween-20; TBS-T)로 비특이적 결합을 차단시켰다. 그 후 단백질의 발현을 분석하기 위해, 1차 항체 (1:1,000)를 반응시켰으며, peroxidase가 붙어 있는 2차 항체 (1:2,000)로 1시간 처리한 다음 TBS-T로 세척을 한 후 ECL kit로 1분간 반응시켜 FUSION Solo S (Vilber Lourmat, Marne-la-Vallée cedex, France)을 이용하여 특정 면역반응 단백질 밴드를 시각화하였다. 단백질 밴드의 강도는 Quantity ONE ver. 4.6.6 software (Bio-Rad, Hercules, CA USA)를 이용하여 정량화하였다.

11. 통계 처리

표시된 결과는 3회 이상의 독립적인 실험결과를 사용하였으며 GraphPad Prism software ver. 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 프로그램을 통하여 통계 처리하여 mean ± standard deviation으로 기록하였다. 실험군 간의 유의성 검정은 Student *t*-test를 통해 분석하였으며, $p < 0.05$ 의 경우에서 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결과

1. 갈색거저리 추출물의 항산화 효과

DPPH 라디칼 소거법은 항산화 물질의 전자공여능으로 인해 방향족 화합물 및 방향족 아민류에 의해 환원되어 자색이 탈색되는 정도를 지표로 하여 항산화능을 측정하는 방법이다. 본 실험에서는 MWE의 추출물을 용량별(5–25 µL)로 DPPH에 대한 라디칼 소거 활성을 측정한 결과, 용량 의존적으로 증가하는 경향을 보였으며 25 µL의 농도에서 77.3%–6.3%의 소거능을 보였다(Fig. 1A). 한편, ABTS법에 MWE의 ABTS 라디칼 소거능력은 DPPH 소거능과 비슷하게 용량 의존적으로 증가하여 25 µL 용량에서 47.9%–1.1%의 소거능을 보였다(Fig. 1B).

2. 갈색거저리 추출물의 SH-SY5Y 세포증식 효과

MWE의 SH-SY5Y 세포의 증식에 미치는 효과를 평가하기 위해 MWE를 5–50 µL 용량으로 처리하고 6일 후 MTT 검사를 통해 세포생존율을 측정하였다. MWE는 5–25 µL까지 용량 의존적으로 세포생존율이 증가하였으며, 특히 25 µL 투여 시 음성 대조군(0 µL)과 비교하여 125.8% ± 3.3% 증가하였다($p < 0.01$). 그러나 50 µL 용량의 MWE 처리한 경우는 세포생존율이 감소되었다(Fig. 2B). MWE의 세포증식 효과를 재확인하기 위해 MWE를 72시간 처리한 후, 면역형광 염색을 통해 세포분열의 지표단백질인 Ki67 단백질 발현을 관찰하였다. 영상분석상 200배 현미경 시야에서 MWE를 처리하지

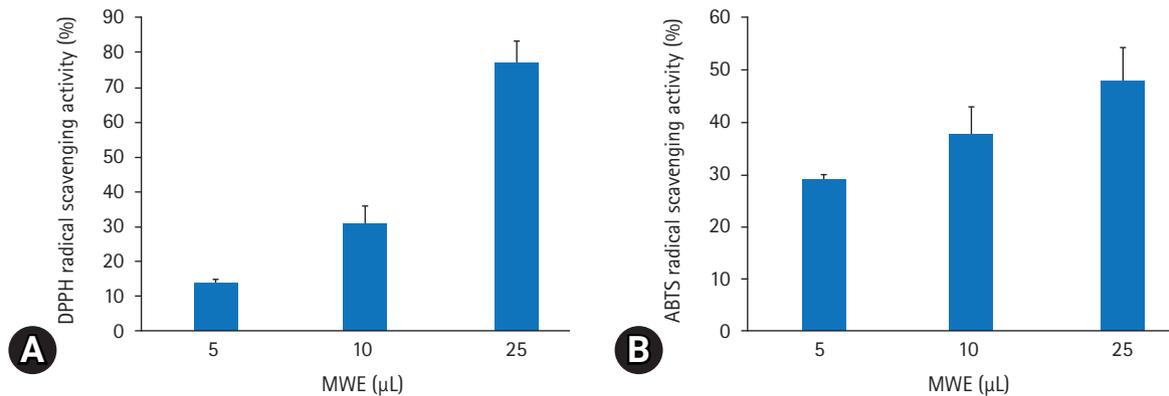


Fig. 1. Antioxidant capacity of mealworm extract (MWE) with different volumes (5, 10, and 25 µL), which was measured using the DPPH assay (A) and the ABTS assay (B). Values are presented as mean±standard deviation, and the number of measurements in each group was 3.

않은 대조 세포들에 Ki67 양성 세포 수는 20.5 ± 4.7 이었으며 25 µL MWE를 처치하지 하였을 때 Ki67 면역 양성 세포 수가 33.2 ± 5.2 로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 3).

3. MPTP로 유도된 SH-SY5Y 세포의 신경독성에 대한 갈색거저리 추출물의 효과

MPTP의 산화성 손상으로 유발되는 신경독성에 의한 SH-SY5Y 세포의 생존율을 평가하기 위해 1 mM과 2 mM 농도로 MPTP를 12 시간 처리한 후, 현미경적 관찰 및 MTT 검사로 세포생존율을 조사하였다. MTT 검사에서 MPTP 농도가 증가할수록 세포생존율이 농도의존적으로 유의하게 감소되어 1 mM MPTP 처치 시 MPTP를 처치하지 않은 음성 대조군의 생존율(100%) 대비 67.2 ± 5.3 , 2 mM MPTP 처치 시 $45.2 \pm 4.5\%$ 의 세포생존율을 보였다(Figs. 4, 5). MPTP의 신경독성에 의한 SH-SY5Y 세포의 생존율 감소에 대한 MWE의 효과를 조사하기 위해 SH-SY5Y 세포에 10–50 µL 용량으로 MWE를 1시간 전처리하고 1 mM 또는 2 mM 농도로 MPTP를 12시간 처리한 후 세포생존율을 측정하였다. MPTP만 처리한 실험군보다 10 µL과 25 µL MWE와 MPTP를 동시에 처리한 실험군에서 MWE는 1 mM 및 2 mM 농도의 MPTP 처리한 양쪽 모두에서 세포생존율이 용량 의존적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.01$). 특히 2 mM MPTP 처리한 세포에서 10 µL과 25 µL MWE는 세포생존율을 각각 $78.2 \pm 7.1\%$ 와 $88.2 \pm 5.5\%$ 통계적으로 유의하게 증가시켰다($p < 0.01$). 한편, 2–5 µL 용량의 MWE는 MPTP에 의해 감소된 세포생존율을 유의하게 증가시키지 못하였으며, 50 µL 용량에서는 세포생존율 감소를 악화시켰다($p < 0.05$) (Figs. 4, 5).

4. MPTP에 의한 SH-SY5Y 세포 내 ROS 생성에 대한 갈색거저리 추출물의 효과

MPTP는 세포 내 미토콘드리아 기능 장애를 초래하여 ROS를 발생하여 산화성 스트레스 손상을 초래하는 것으로 알려져 있다. MPTP에 의한 세포 내 ROS 생성을 검출하기 2 mM MPTP 처치 6시간에 DCFH-DA를 처치하고 2시간 후에 형광현미경으로 관찰하였다. MPTP를 처치하지 않은 대조실험군의 세포에서는 ROS에 의한 DCF 형광이 잘 관찰되지 않았으나 MPTP만 처리한 세포에서 ROS에 의한 DCF의 형광량이 유의하게 증가하였으며 형광 spectrophotometer로 실험군 간에 DCF의 형광량을 정량하였을 때 음성 대조군의 DCF 형광량과 비교하여 MPTP만 처리한 경우 $325.1 \pm 20.2\%$ 증가하였다($p < 0.01$). 그러나 10 µL과 25 µL MWE를 전처리한 경우 MPTP에 의해 증가된 DCF의 형광량이 유의하게 감소하였으며 2.5% (volume/volume) MWE 처치 시 대조군의 발현량과 비교하여 $120.5 \pm 32.8\%$ 로 MPTP만 처리한 경우와 비교하여 통계적 유의하게 감소하였다($p < 0.01$) (Fig. 6).

5. MPTP 신경독성에 의한 SH-SY5Y 세포자멸사에 대한 갈색거저리 추출물의 효과

MPTP로 유도된 SH-SY5Y 세포자멸사에 대한 MWE의 효과를 조사하기 위해 DAPI 염색을 통해 세포 핵의 형태변화를 관찰한 결과 Fig. 7에서 나타난 바와 같다. MPTP를 처치하지 않은 음성 대조군의 세포 핵에서는 DAPI 염색이 연하고 균일하게 관찰되었지만, 2 mM MPTP를 처치하고 12시간 경과된 세포에서는 핵들이 응축(condense)되면서 DAPI의 투과성 증가에 따른 빛의 강도증가 현상과 핵들의 분절에 세포자멸소포(apoptotic body)의 형성이 저명하게 관찰되었다. 그러나 MWE를 처리한 경우 농도의존적으로 이러

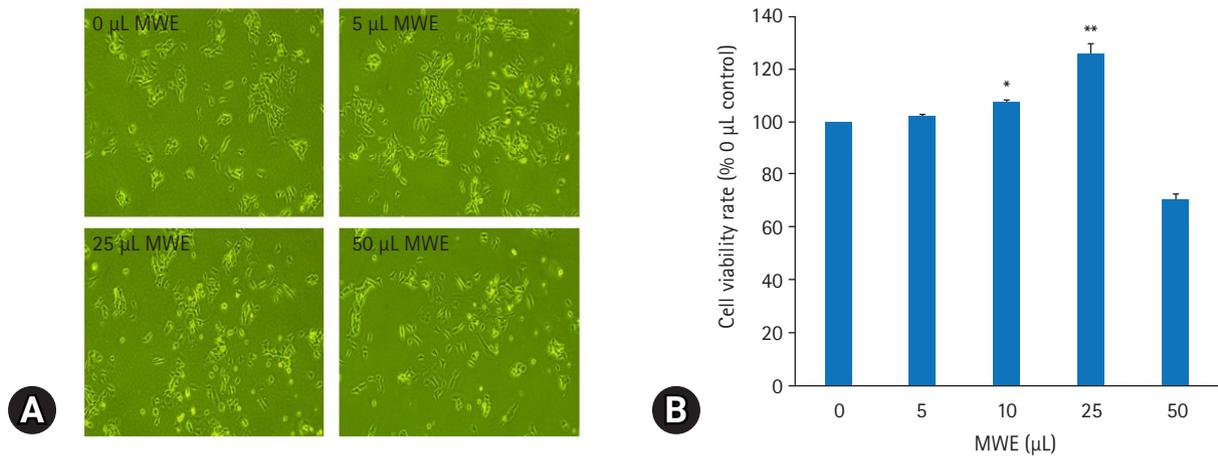


Fig. 2. Effects of mealworm extract (MWE) on the cellular proliferation of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. (A) Photographs showing morphological differences of the cells 6 days following the application of MWE with different volumes of 0, 5, 25, and 50 µL, respectively. (B) Histogram showing changes in cell viability, which was measured by the MTT reduction assay. Values are presented as mean±standard deviation, and the number of measurements in each group was 3. MTT: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide. **p*<0.05 and ***p*<0.01 (represents a statistically significant difference between 0 µL MWE and 10 µL MWE or 25 µL MWE).

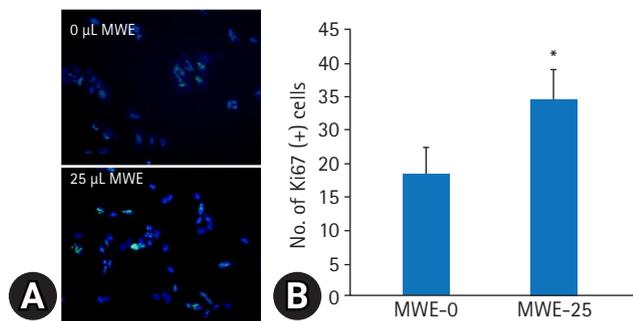


Fig. 3. Effects of mealworm extract (MWE) on the expression of Ki67 protein, a cellular marker for cellular proliferation on SH-SY5Y cells. (A) Photographs showing expression patterns of Ki67 protein in the nuclei, which was detected using an Alexa 448 secondary antibody (green color) 6 days following treatment with MWE (0 µL and 25 µL, respectively). (B) Histogram showing changes in Ki67-positive cells between 0 µL MWE and 25 µL MWE, which was calculated using Image Analyzer from images captured with 200× magnification. Values are presented as mean±standard deviation, and the number of measurements in each group was 3. **p*<0.05 (represents a statistically significant difference between 0 µL MWE and 25 µL MWE).

한 세포자멸사(apoptosis) 유발에 의한 핵들의 형태학적 변화가 감소하였으며, 특히 5-25 µL 농도에서 더욱더 감소하였다(Fig. 7).

MPTP로 유도된 SH-SY5Y 세포자멸사에 대한 MWE의 억제효과를 재검증하기 위해 세포자멸사의 지표단백질인 caspase-3 활성 및 불활성형 procaspase-3 발현과 caspase-3 활성에 의한 PARP (118 kDa) 발현 변화를 조사하였다. MPTP를 처치하지 않은 음성 대조군의 세포와 비교하여 2 mM MPTP를 처치하고 24시간 경과

된 세포에서 caspase-3의 활성은 $432.7\% \pm 25.4\%$ 로 통계적으로 유의하게 증가하였다(*p*<0.01). 그러나 10 µL와 25 µL MWE를 전 처치하고 2 mM MPTP 처치하였을 때 caspase-3의 활성은 통계적으로 유의하게 감소하여 25 µL MWE를 전 처치한 실험군에서 $120.3\% \pm 25.2\%$ 였으나, 50 µL MWE를 전 처치하고 2 mM MPTP를 처치하였을 때 caspase-3의 활성은 음성 대조군의 $330.1\% \pm 33.3\%$ 로 증가되어 MPTP만 처치한 군과 통계적 차이를 보이지 않았다(Fig. 8). 2 mM MPTP만 처치한 세포에서 procaspase-3 및 PARP 발현은 음성 대조군(control)의 세포와 비교하여 유의하게 감소한 반면, 10 µL 또는 25 µL MWE를 전 처치하였을 경우 MPTP에 의해 감소된 procaspase-3 및 PARP 발현이 유의하게 증가되었다(Fig. 9).

고찰

곤충은 동양의학에서 약용으로써 질병치료 목적으로 사용되어 왔으며 약용곤충은 약용식물과의 혼합을 통하여 이용되었고, 다양한 가공방법으로 가공하여 사용하였다. 중국에서는 약 2천 년부터 사용하였으며, 곤충의 약용으로써 이용은 ‘주기(周記)’, ‘산해경(山海經)’, ‘신농본초경(神農本草經)’, ‘명의별록(名醫別錄)’, ‘본초(本草經集主)’, ‘본초강목(本草綱目)’ 등에 의해 확인되고 있다. 일본의 ‘약용곤충목록(藥用昆蟲目録)’, ‘곤충 본초’ 등 또한 약용으로 이용할 수 있는 곤충을 설명하고 있다. 우리나라에서는 ‘동의보감’에 의해 약 95종의 곤충이 약용으로 쓰일 수 있다고 서술되어 있으며, 일부 문헌에서 발취된 기록을 통해 역사적 고증을 거쳐 식용 및 약용곤충의 선정에 활용하고 있다^{6,9)}.

갈색거저리 유충은 고단백 미래 식량자원으로 각광받고 있으며,

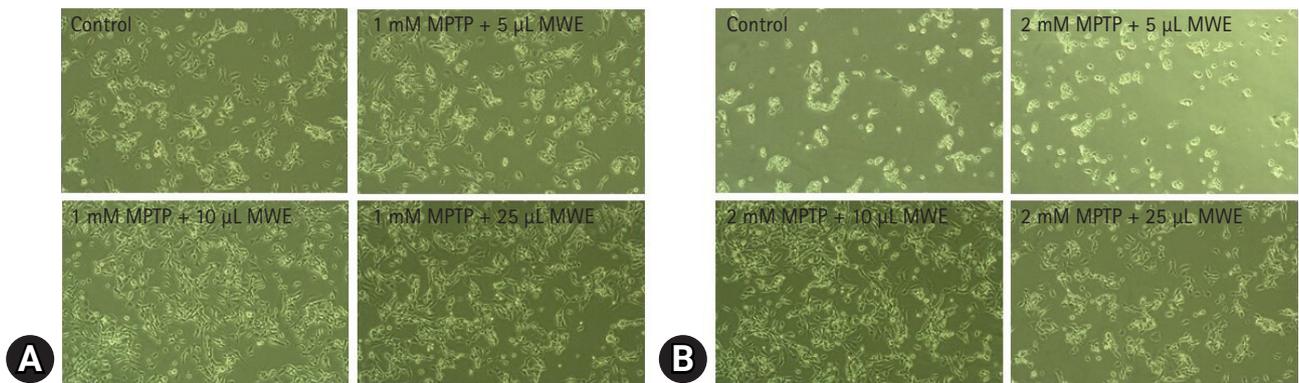


Fig. 4. Effects of mealworm extract (MWE) on morphological changes in SH-SY5Y cells 24 hours following treatment with 1 mM MPTP (A) and 2 mM MPTP (B). (A, B) Photographs were captured with 100× magnification. The control group contained normal SH-SY5Y cells with MPTP treatment. MPTP: N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

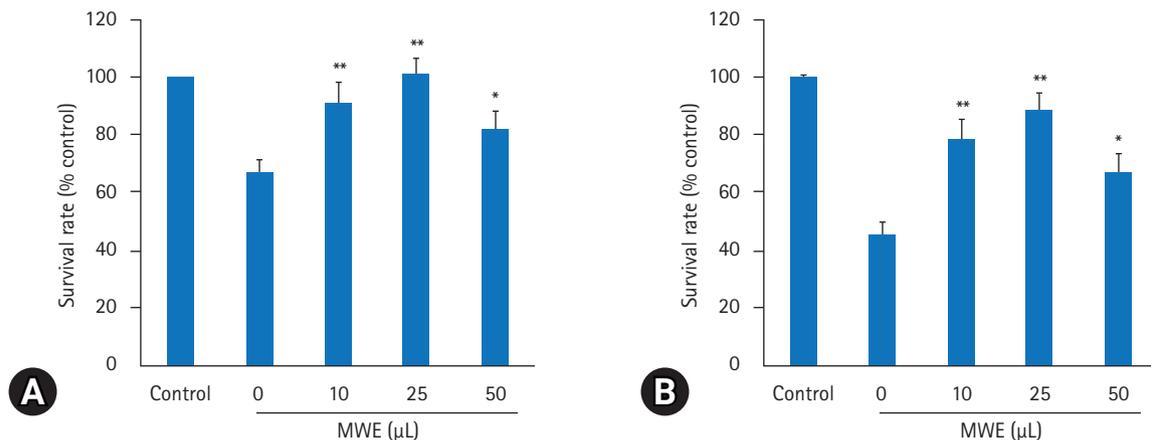


Fig. 5. Effects of mealworm extract (MWE) on the survival rate measured by the MTT reduction assay of SH-SY5Y cells 24 hours following treatment with 1 mM MPTP (A) and 2 mM MPTP (B). The control group contained normal SH-SY5Y cells without MPTP treatment. Values are presented as mean±standard deviation, and the number of measurements in each group was 3. MTT: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide, MPTP: N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (represents a statistically significant difference between 0 μL MWE and 10 μL MWE or 25 μL MWE).

건강기능식품과 의약품으로도 활용가치가 높은 것으로 알려져 있다. MWE의 기능성 연구에서 세포 성장, 항염증, 항산화 효과에 지방간 개선, 골질환의 개선, 혈전증의 예방, 근육생성 촉진 등에 관여하는 것으로 알려져 있다^{5,14,18,19}.

본 실험에서 갈색거저리 수용성 추출물(MWE)에 항산화, 항염증 등의 효과를 나타내는 폴리페놀(polyphenol) 화합물은 100 mg gallic acid equivalent (GAE)/100 mL의 농도를 보였다. 2019년 Di Mattia 등²⁰도 갈색거저리 수용성 추출물에서 총 폴리페놀 함량은 300 mg GAE/100으로 비교적 곤충들 중에 많은 것으로 보고하였다. 또한 본 실험에서 MWE는 DPPH 및 ABTS에 대한 라디칼 소거활성을 측정된 결과, 농도의존적으로 증가하는 경향을 보여 25

μL 용량에서 77.3%의 소거능을 보였다. 갈색거저리 유충 단백질 가수분해물도 DPPH 라디칼 소거활성에 50% 라디칼 소거율을 보였다^{21,22}. 갈색거저리의 단백질성분을 제거한 추출물도 DPPH에 대해 80% 라디칼 소거활성을 보였다²³. 따라서 본 연구결과와 선행연구결과들을 종합하였을 때 갈색거저리의 단백질과 비단백 성분의 폴리페놀 성분들이 항산화 작용을 가지고 있음을 보여준다.

본 연구에서 MWE는 용량 의존적으로 MTT 검사에서 OD 값이 증가하여 세포성장이 촉진되었다. 더불어 세포분열의 단백질 표지자인 Ki67 단백을 면역형광 염색하였을 때 MWE를 처리하지 않은 세포들에 비하여 25 μL MWE를 처리한 세포들에 Ki67 면역 양성 세포 수가 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). MWE는 모모

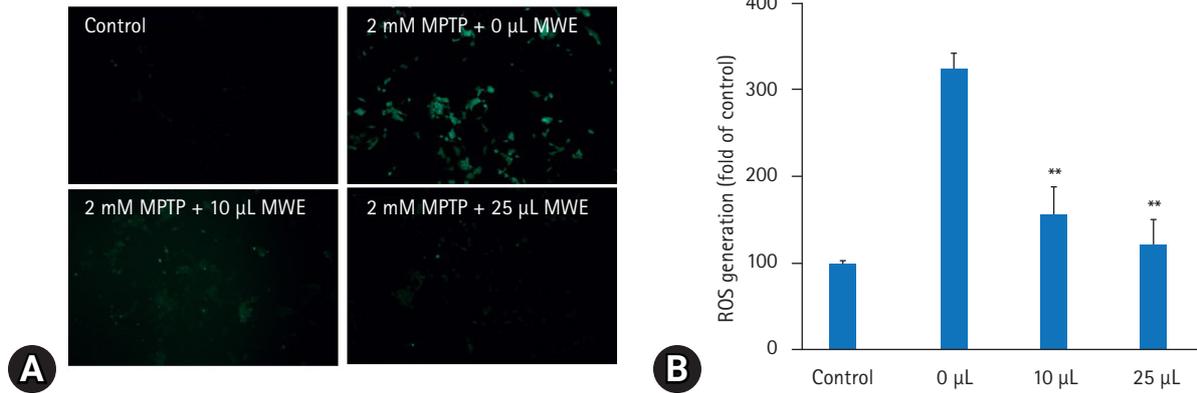


Fig. 6. Effects of mealworm extract (MWE) on the generation of reactive oxygen species (ROS) in SH-SY5Y cells 12 hours following treatment with 2 mM MPTP. (A) Photographs showing changes in the cellular generation of ROS detected by DCF-DA dye with different volumes (0, 10, 25 µL) of MWE 6 hours following MPTP treatment. (B) Histogram showing changes in the intensity of DCF-DA dye analyzed using fluorescence spectrophotometry in each volume of MWE following MPTP treatment. The control group contained normal SH-SY5Y cells without MPTP treatment. Values are presented as mean±standard deviation, and the number of measurements in each group was 3. DCF-DA: 2',7'-dichlorofluorescein diacetate. ** $p < 0.01$ (represents a statistically significant difference between 0 µL MWE and 10 µL MWE or 25 µL MWE).

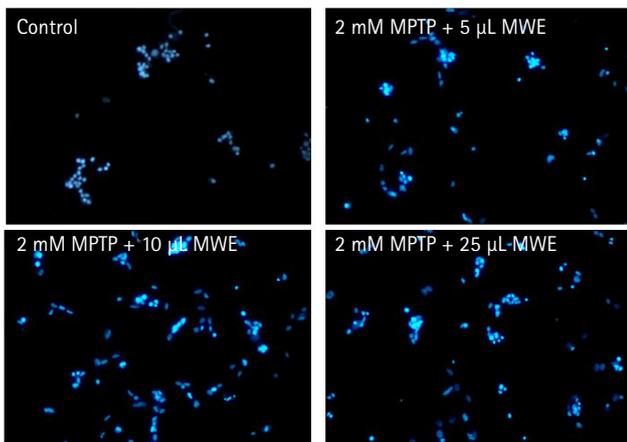


Fig. 7. (A–D) Effects of mealworm extract (MWE) on morphological changes in nuclei stained with DAPI dye in SH-SY5Y cells treated with different volumes (5, 10, 25 µL) of MWE 24 hours following treatment of 2 mM MPTP. Photographs were captured with 100× magnification. The control group contained normal SH-SY5Y cells with MPTP treatment. DAPI: 4',6'-diamidino-2-phenylindole, MPTP: N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

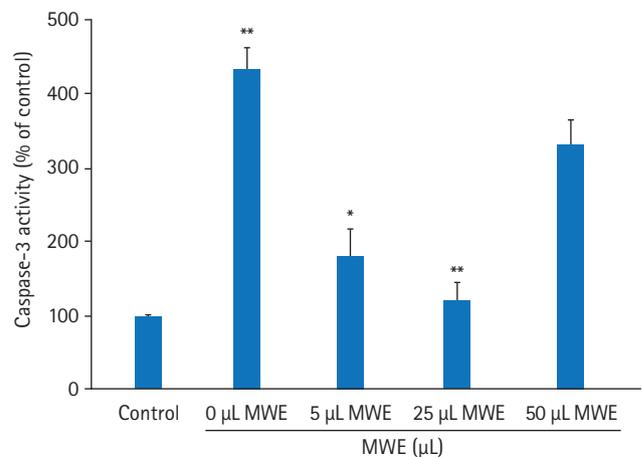


Fig. 8. Effects of mealworm extract (MWE) on changes in the activity of caspase-3 on SH-SY5Y cells 24 hours following treatment with 2 mM MPTP. Caspase-3 activity was measured using a colorimetric caspase-3 assay kit. The activation was measured as the increase in activity (%) with respect to control cells (100%). The control group contained normal SH-SY5Y cells without MPTP treatment. Values are presented as mean±standard deviation, and the number of measurements in each group was 3. MPTP: N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (represents a statistically significant difference between 0 µL MWE and 10 µL MWE or 25 µL MWE). ** $p < 0.01$ (represents a statistically significant difference between control and 0 µL MWE).

세포(human keratinocyte), 모유두세포(human dermal papilla cell), 섬유아세포(fibroblast) 및 지방세포에서 세포생존율과 세포증식 효과, 탈모 관련 사이토카인의 조절능력이 우수하다^{11,12}.

곤충은 상처와 감염에 대응하여 다양한 혈액 및 임파액에서 세크로핀(cecropin) 및 디펜신(defensin) 계열의 항세균 펩타이드(antibacterial peptide)를 생성하며 세균 및 진균(fungus)에 대한 강력한 항균, 항진균 작용을 통해 생명을 유지한다²⁴. 갈색거저리에는 아타신(attacin), 디펜신(defencin), 테네신(tenecin) 및 콜레옵테리신

(coleopteracin)와 같은 항균단백질이 있으며 유산균 세균 추출물을 곤충의 배면에 주사기로 주입하여 “면역화(immunization)”를 유도하면 4-15시간 내에 항균펩타이드의 messenger RNA 및 단백질 발현이 현저하게 증가된다²⁵.

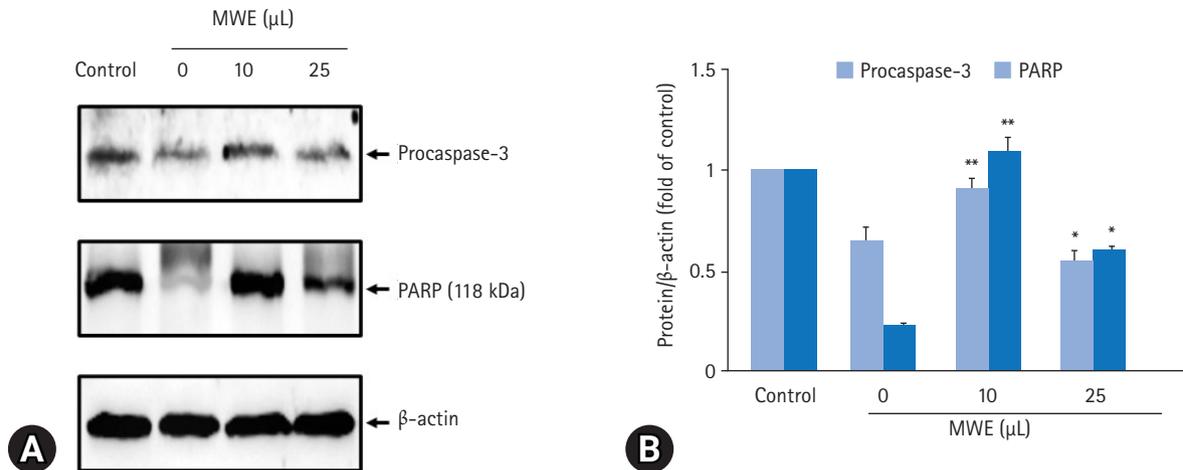


Fig. 9. Effects of mealworm extract (MWE) on changes in the expression level of procaspase-3 and PARP after treatment with 2 mM MPTP. (A) Images showing protein bands of procaspase-3, PARP (118 kDa), and beta-actin that were revealed by western blotting analysis. Beta-actin was used as a loading control. (B) Histogram showing relative expression levels of procaspase-3 and PARP by densitometric analysis. The control group contained normal SH-SY5Y cells without MPTP treatment. Values are presented as mean \pm standard deviation, and the number of measurements in each group was 3. PARP: poly (ADP-ribose) polymerase, MPTP: N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (represents a statistically significant difference between 0 μ L MWE and 10 μ L MWE or 25 μ L MWE).

한편, 이러한 항균펩타이드들이 신경세포의 생존 및 사멸에 미치는 영향에 대한 여러 선행연구결과들이 보고된 바 있다. 즉 면역화된 쇠똥구리 곤충에서 유래한 항균펩타이드인 코프리신(Coprinsin) 펩타이드의 핵심 구조 펩타이드인 CopA3 펩타이드는 사람 신경모세포종(neuroblastoma)에서 유래한 SH-SY5Y 도파민 세포와 대장세포종의 분열을 용량 의존적으로 촉진하였으며, SH-SY5Y 세포 및 신경줄기세포에서 시간 의존적으로 30% 이상 세포증식을 촉진하였다. 이때 세포 내 세포분열 억제 단백질 p27Kip1을 분해하여 세포분열을 촉진한다¹⁶. 지렁이에서 유래한 항균펩타이드인 lumbricisin (NH2-RNRRWCIDQQA)도 SH-SY5Y 도파민세포의 분열을 촉진하여 세포성장을 유도하였다¹⁷. 따라서 본 연구에서 사용한 갈색 거저리에 함유된 항균펩타이드들이 신경세포의 분열 및 성장에 관여할 수 있음을 가정할 수 있으며, 본 연구에서 사용한 MWE 내 항균펩타이드들의 기전에 대한 추가 연구가 필요하다.

MPTP에 의한 도파민 신경세포의 손상기전에 대한 다양한 연구가 진행되어 왔다. 신경세포의 미토콘드리아 내 NADH와 관련된 산화성반응과 NADH dehydrogenase 활성도가 MPTP에 의해 억제되어 ATP 생성이 저해된다. 또한 MPTP의 대사물은 반응성이 높은 전자친화 대사물로 생체의 각종 중요한 거대분자와 작용하여 거대분자의 기능을 억제하며, 생체 내에 반응성 산소종의 생성을 초래하여 세포 내 지질, DNA 등을 손상시켜 세포사멸을 초래한다³.

본 연구에서 MPTP 처치 후 24시간 경과된 세포들에서 핵들이 응축되면서 DAPI의 투과성 증가에 따른 빛의 강도증가 현상과 핵들의 분절에 세포자멸세포(apoptotic body) 형성이 저명하였다. 그러나 MWE를 처치한 경우 용량 의존적으로 이러한 세포사멸 현상과 관

련된 세포 핵의 형태학적 변화가 감소하였으며, 특히 10–25 μ L 용량에서 유의하게 감소하였다. 더욱이 세포의 자멸사 과정에서 가장 공통적으로 관여하는 caspase-3 활성은 MPTP의 처치에 의하여 증가되었으나, 10 μ L 및 25 μ L MWE를 전처치에 의하여 유의하게 감소하였다. 그리고 MPTP만 처치한 세포에서는 ROS에 의한 DCF-DA의 형광량이 유의하게 증가하였으나 10–25 μ L MWE를 전처리한 경우에는 MPTP에 의해 증가된 DCF-DA의 형광량이 유의하게 감소하였다. 또한 본 연구결과에서 MWE가 DPPH 라디칼 소거율을 증가시킴으로써 항산화 능력이 검증되었다.

정상적인 세포들은 호흡과정 동안 다양한 ROS (O_2 , H_2O_2 , OH $^-$ 등)를 내지만 이는 세포 자체가 갖고 있는 항산화시스템(glutathione, superoxide dismutase, catalase 등)에 의해 조절된다. 그러나 다양한 자극에 의해 과량의 ROS가 발현되었을 경우에는 세포 자체에 해로운 신호전달의 시발점이 되어 결국 세포사멸로 이어지게 되고, 분자생물학적 변화와 세포손상을 일으킨다²⁶. 여러 연구에서 항산화 성분을 함유하고 있는 천연 폴리페놀 추출물들이 파킨슨병 모델을 유발하는 MPTP에 의한 세포독성을 효율적으로 억제 또는 보호한다는 결과가 보고되었다^{26,27}. 따라서 MWE에 포함되어 있는 항산화 물질이 MPTP에 의한 신경세포 내 반응성 산소종의 생성을 억제하여 산화성 손상을 감소시킬 수 있음을 의미한다.

단백질을 포함하지 않는 MWE가 미세아교세포종인 BV-2 세포에서 lipopolysaccharide를 처리하여 증가되는 염증성 단백질 cyclooxygenase-2 (COX-2) 와 inducible nitric oxide synthase 단백질 발현을 유의하게 억제하였다²⁸. MPTP에 의한 *in vitro* 및 *in vivo* 파킨슨병 모델에서 선택적 cyclooxygenase (COX)-2 억제제

는 행동학적 장애를 호전시켰으며 미토콘드리아 기능장애, caspase-3 및 nuclear factor kappa B 단백질 발현 감소를 보여 염증성 반응이 MPTP에 의한 도파민 세포사멸에 중요함을 밝혔다^{29,30}. 따라서 선행 연구결과들을 종합하였을 때 본 연구에서 사용한 MWE가 염증반응을 억제할 것으로 추정되며, 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구는 SH-SY5Y 신경모세포종을 대상으로 신경세포 성장과 MPTP에 의해 세포사멸에 대한 MWE의 보호효과를 규명하고자 하였다. MWE는 MPTP의 신경독성에 의한 SH-SY5Y 세포생존율의 감소 및 세포 내 ROS 생성을 유의하게 억제시켰다. 또한 MWE는 MPTP로 유발된 SH-SY5Y 세포주의 세포자멸사(apoptosis)를 세포사멸 실행 단백질인 caspase-3 활성을 억제하여 완화시켰다. 이상의 연구결과들을 종합하면, MWE는 항산화 능력을 가지고 있어 ROS의 생성을 억제하고, 세포사멸과 관련 세포 내 효소계를 억제함으로써 도파민 세포의 사멸을 억제하여 파킨슨병에 유효하게 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

ORCID

In Ho Jo <https://orcid.org/0009-0000-3827-7257>
 Yoo Ji Kim <https://orcid.org/0009-0003-8138-0526>
 Seon Tae Kim <https://orcid.org/0000-0003-3247-5548>

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

REFERENCES

- Coleman C, Martin I. Unraveling Parkinson's disease neurodegeneration: does aging hold the clues? *J Parkinsons Dis* 2022;12:2321-38. <https://doi.org/10.3233/JPD-223363>
- Marino BL, de Souza LR, Sousa KP, Ferreira JV, Padilha EC, da Silva CH, et al. Parkinson's disease: a review from pathophysiology to treatment. *Mini Rev Med Chem* 2020;20:754-67. <https://doi.org/10.2174/1389557519666191104110908>
- Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: a promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci* 2021;21:422-33. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.5181>
- Gnanasegaran N, Govindasamy V, Mani V, Abu Kasim NH. Neuroimmunomodulatory properties of DPSCs in an in vitro model of Parkinson's disease. *IUBMB Life* 2017;69:689-99. <https://doi.org/10.1002/iub.1655>
- Ko JH, Lee JH, Choi B, Park JY, Kwon YW, Jeon S, et al. Neuroprotective effects of Gagam-Sipjeondaabo-Tang, a novel herbal formula, against MPTP-induced Parkinsonian mice and MPP+-induced cell death in SH-SY5Y cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2018:2420809. <https://doi.org/10.1155/2018/2420809>
- Kim TK, Yong HI, Lee JH, Cha JY, Kang MC, Jung S, et al. Development of new technology for functional materials for edible insects as alternative food. *Korean Soc Food Sci Anim Resour* 2021;10:31-43.
- Nam JH, Kim D, Hyun JY, Jin HJ, Choi YS, Cho JH, et al. Current status and future prospects of the insect industry as an alternative protein source for animal feed. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2022;51:395-402. <https://doi.org/10.3746/jkfn.2022.51.5.395>
- Lee JH, Moon BC, Nam HH, Kim JS. Analysis of trends in patents on insect-derived medicinal materials for skin diseases. *Korea J Herbol* 2020;35:39-46. <https://doi.org/10.6116/kjh.2020.35.2.39>
- Lee JH, Moon BC, Kim JS. Analysis of trends in patents on insect medicinal materials for brain diseases. *Korean Herb Med Inf* 2020;8:1-12. <https://doi.org/10.22674/KHMI-8-1-1>
- Kim SH, Shon JY, Park JS, Kim JW, Kang JH, Yun EY, et al. Change in dietary intake and nutritional status using mealworms as hospital meal in postoperative patients. *J Korean Diet Assoc* 2016;22:292-309. <https://doi.org/10.14373/JKDA.2016.22.4.292>
- Yoon OY, Hwang JS, Goo TW, Kim MA, Chung MY. Composition for prevention or treatment of obesity comprising *Tenebrio molitor* larva extract or *Tenebrio molitor* larva suspension (KR patent 10-2016-0041138) [Internet]. Daejeon: Korean Intellectual Property Office; 2016 [cited 2023 Dec 5]. Available from: <https://doi.org/10.8080/1020140134331>
- Baek M, Seo M, Kim M, Yun EY, Hwang JS. The antioxidant activities and hair-growth promotion effects of *Tenebrio molitor*

- tor larvae extracts (TMEs). *J Life Sci* 2017;27:1269-75. <https://doi.org/10.5352/JLS.2017.27.11.1269>
13. Yu JM, Jang JY, Kim HJ, Cho YH, Kim DI, Kwon OJ, et al. Antioxidant capacity and Raw 264.7 macrophage anti-inflammatory effect of the *Tenebrio molitor*. *Korean J Food Preserv* 2016;23:890-8. <https://doi.org/10.11002/kjfp.2016.23.6.890>
 14. Kim JH, Kim EY, Chung KJ, Lee JH, Choi HJ, Chung TW, et al. Mealworm oil (MWO) enhances wound healing potential through the activation of fibroblast and endothelial cells. *Molecules* 2021;26:779. <https://doi.org/10.3390/molecules26040779>
 15. Yi HY, Chowdhury M, Huang YD, Yu XQ. Insect antimicrobial peptides and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98:5807-22. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5792-6>
 16. Nam ST, Kim DH, Lee MB, Nam HJ, Kang JK, Park MJ, et al. Insect peptide CopA3-induced protein degradation of p27Kip1 stimulates proliferation and protects neuronal cells from apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;437:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.06.031>
 17. Kim DH, Lee IH, Nam ST, Hong J, Zhang P, Hwang JS, et al. Neurotropic and neuroprotective activities of the earthworm peptide Lumbricusin. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;448:292-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.105>
 18. Seo M, Goo TW, Chung MY, Baek M, Hwang JS, Kim MA, et al. *Tenebrio molitor* larvae inhibit adipogenesis through AMPK and MAPKs signaling in 3T3-L1 adipocytes and obesity in high-fat diet-induced obese mice. *Int J Mol Sci* 2017;18:518. <https://doi.org/10.3390/ijms18030518>
 19. Navarro Del Hierro J, Cantero-Bahillo E, Fernandez-Felipe MT, Garcia-Risco MR, Fornari T, Rada P, et al. Effects of a mealworm (*Tenebrio molitor*) extract on metabolic syndrome-related pathologies: in vitro insulin sensitivity, inflammatory response, hypolipidemic activity and oxidative stress. *Insects* 2022;13:896. <https://doi.org/10.3390/insects13100896>
 20. Di Mattia C, Battista N, Sacchetti G, Serafini M. Antioxidant activities in vitro of water and liposoluble extracts obtained by different species of edible insects and invertebrates. *Front Nutr* 2019;6:106. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00106>
 21. Yu MH, Lee HS, Cho HR, Lee SO. Enzymatic preparation and antioxidant activities of protein hydrolysates from *Tenebrio molitor* larvae (Mealworm). *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2017;46:435-41. <https://doi.org/10.3746/jkfn.2017.46.4.435>
 22. Tang Y, Debnath T, Choi EJ, Kim YW, Ryu JP, Jang S, et al. Changes in the amino acid profiles and free radical scavenging activities of *Tenebrio molitor* larvae following enzymatic hydrolysis. *PLoS One* 2018;13:e0196218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196218>
 23. Kim JJ, Kim KS, Yu BJ. Optimization of antioxidant and skin-whitening compounds extraction condition from *Tenebrio molitor* larvae (mealworm). *Molecules* 2018;23:2340. <https://doi.org/10.3390/molecules23092340>
 24. Manniello MD, Moretta A, Salvia R, Scieuzo C, Lucchetti D, Vogel H, et al. Insect antimicrobial peptides: potential weapons to counteract the antibiotic resistance. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:4259-82. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03784-z>
 25. Hwang D, Lee SH, Goo TW, Yun EY. Potential of antimicrobial peptide-overexpressed *Tenebrio molitor* larvae extract as a natural preservative for Korean traditional sauces. *Insects* 2022;13:381. <https://doi.org/10.3390/insects13040381>
 26. Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Subramanian U, Samynathan R, Ali Shariati M, Rebezov M, et al. Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: targeting the NRF2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:1859. <https://doi.org/10.3390/antiox10121859>
 27. Abdul-Latif R, Stupans I, Allahham A, Adhikari B, Thrimawithana T. Natural antioxidants in the management of Parkinson's disease: review of evidence from cell line and animal models. *J Integr Med* 2021;19:300-10. <https://doi.org/10.1016/j.jjoim.2021.03.007>
 28. Zielinska E, Baraniak B, Karas M. Antioxidant and anti-inflammatory activities of hydrolysates and peptide fractions obtained by enzymatic hydrolysis of selected heat-treated edible insects. *Nutrients* 2017;9:970. <https://doi.org/10.3390/nu9090970>
 29. Gupta A, Kumar A, Kulkarni SK. Targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammatory signaling by selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors mitigates MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:974-81. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.017>
 30. Niranjana R, Mishra KP, Thakur AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) initiates autophagy and potentiates MPTP-induced autophagic cell death of human neuroblastoma cells, SH-SY5Y: an inside in the pathology of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:8038-50. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0950-y>

중독으로 응급의료센터에 내원한 환자의 일반적 특성 연구 및 코로나바이러스감염증-19 유행 기간의 시계열 분석 연구

손봉민¹, 강나윤², 한은아¹, 유지나¹, 조준호¹, 고재욱¹, 공태영¹, 정성필¹, 좌민홍¹

¹연세대학교 의과대학 응급의학교실, ²연세대학교 통계데이터사이언스학과

Demographic characteristics of patients admitted to the emergency department for intoxication and a time series analysis during the COVID-19 period

Bongmin Son, M.D.¹, Nayoon Kang, B.A., B.S.², Eunah Han, M.D.¹, Gina Yu, M.D.¹, Junho Cho, M.D.¹,
Jaiwoog Ko, M.D.¹, Taeyoung Kong, M.D.¹, Sung Phil Chung, M.D.¹, Minhong Choa, M.D.¹

¹Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Department of Statistics and Data Science, Yonsei University, Seoul, Korea

Received: July 22, 2023

Revised: August 29, 2023

Accepted: October 10, 2023

Corresponding author:

Minhong Choa

Department of Emergency
Medicine, Gangnam Severance
Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-
gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3030
Fax: +82-22019-4820
E-mail: choa@yuhs.ac

¹본 연구는 중앙응급의료센터의
승인(심의번호: 2022-11-03)하에
제공된 데이터를 이용한 연구이다.

Purpose: This study investigated the characteristics and treatment outcomes of patients who visited the emergency department due to intoxication and analyzed the impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on their visits.

Methods: A retrospective study was conducted using data from the National Emergency Department Information System (NEDIS) on patients who visited the emergency department due to intoxication between January 2014 and December 2020. In total, 277,791 patients were included in the study, and their demographic and clinical data were analyzed. A model was created from 2014 to 2019 and applied to 2020 (i.e., during the COVID-19 pandemic) to conduct a time series analysis distinguishing between unexpected accidents and suicide/self-harm among patients who visited the emergency department.

Results: The most common reason for visiting the emergency department was unintentional accidents (48.5%), followed by self-harm/suicide attempts (43.8%). Unexpected accident patients and self-harm/suicide patients showed statistically significant differences in terms of sex, age group, hospitalization rate, and mortality rate. The time series analysis showed a decrease in patients with unexpected accidents during the COVID-19 pandemic, but no change in patients with suicide/self-harm.

Conclusion: Depending on the intentionality of the intoxication, significant differences were found in the age group, the substance of intoxication, and the mortality rate. Therefore, future analyses of patients with intoxication should be stratified according to intentionality. In addition, the time series analysis of intentional self-harm/suicide did not show a decrease in 2010 in the number of patients, whereas a decrease was found for unintentional accidents.

Keywords: Intoxication, Suicide, COVID-19, Emergency department

서론

중독은 현대 사회에서 심각한 건강 문제로 부상하고 있는 주요한 사회적 문제 중 하나로 이는 환자 본인과 사회에 심리적, 경제적으로 부정적인 영향을 주고 있다¹⁻⁴. 응급의료기관은 중독으로 인한 응급 상황에 대한 적절한 응급조치를 제공하는 중요한 의료시설이다⁵. 임상적으로 중독환자들은 응급의료기관의 자원 소모가 많고, 중독치료는 전문적인 접근과 응급조치가 동시에 필요하다⁶. 그러므로 손상기전이 중독인 환자의 특성과 독성 물질에 대한 이해, 응급상황에서의 최적의 치료방법 등에 대한 통합적인 이해와 지식이 필요하다. 이를 위해 전국적인 중독환자의 인구학적 특성에 대한 연구 및 중독물질, 응급의료기관에서의 치료결과 등에 대한 연구가 필요하다⁷. 또한 중독의 의도성에 따라 구별되는 비의도적 사고와 우리나라가 경제개발협력기구 자살자 수가 1위이기에 자해 또는 자살 시도로 내원하는 환자에 대한 일반적 특성의 차이에 대한 기초 연구가 필요하다⁸. 2020년부터 우리나라에서 유행한 코로나바이러스감염증-19(코로나바이러스-19, coronavirus disease 2019)에 대한 정부의 방역수칙과 사회적 거리두기 등으로 인해 응급의료기관에 내원하는 환자의 규모와 특성이 그 이전과는 변화된 패턴을 보였다^{9,10}. 향후 4-5년 주기로 변형된 바이러스 또는 신종 바이러스의 대유행이 예상되므로 신종전염병의 발생시기 중독환자의 내원 양상 역시 연구가 필요하며, 이에 대한 대비 또한 필요하다¹¹⁻¹³.

본 연구는 중앙응급의료센터의 국가응급의료정보망(National Emergency Department Information System, NEDIS)의 데이터베이스를 이용하였다. 응급의료기관에 손상기전 중독으로 내원한 환자의 인구학적인 특성을 알아보고 의도성 여부에 따른 환자군의 일반적인 특성과 치료결과 및 예후 등을 알아보고자 하였다. 또한 코로나바이러스-19의 대유행이 중독환자의 응급의료기관 내원에 어떤 영향을 끼쳤는지 코로나바이러스-19 대유행 전과 대유행 시기인 2020년을 비교연구하였다.

대상과 방법

연구에 필요한 데이터는 중앙응급의료정보센터의 NEDIS를 활용하였다. NEDIS 데이터는 현재 전국의 지역응급의료기관 이상의 400여 기관으로부터 전송된 데이터이며, 중앙응급의료센터는 전국 응급의료기관 환자의 현황 파악과 응급의료기관의 질 관리 및 평가에 이 데이터를 활용하고 있다. 또한 연구자들에게 신청을 받아 자체적 검증이 완료된 데이터를 제공하고 있다. 본 연구에서는 2014년 1월부터 2020년 12월까지 전국 응급의료기관으로 내원한 환자 중에서 손상기전이 '중독'인 환자들의 35개 변수를 중앙응급의료정보센터의 NEDIS 데이터베이스로부터 제공받아 후향적 관찰연구를 진행하였다(Appendix 1). 또한 연구기간 응급의료기관으로 내원한 연도별

총 환자의 수는 중앙응급의료센터의 통계연보를 이용하였다.

본 연구는 강남세브란스병원 기관윤리심의위원회의 승인(과제승인번호: 3-2022-0202)을 받았으며, 중앙응급의료센터의 승인(심의번호: 2022-11-03)하에 제공된 데이터를 이용하였다.

통계학적 분석은 Python ver. 3.8.8 (Python Software Foundation, Wilmington, DE, USA)을 이용하였고, 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다. 연속형 변수는 정규성의 만족 여부에 따라 평균과 표준편차 혹은 중간값과 사분위수(interquartile range, IQR)로 표현하였고, 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 표기하였다. 연속형 변수의 경우 정규성 조건 충족 여부에 따라 충족하면 *t*-test, 충족하지 않으면 Mann-Whitney *U* test로 검정하였다. 또한 시계열 분석은 단절적 시계열 분석(interrupted time series)을 통해 비의도적 사고와 자해/자살의 월별 빈도에서 코로나바이러스-19 대유행의 개입 영향의 유의성을 검정하여, 코로나바이러스-19 대유행의 발생 전후로 패턴에 차이가 있는지 통계적으로 분석하였다. 시계열 분석은 월 단위의 빈도에 대해 시행하였다. 데이터는 연도별 주기성을 띄고 있으므로 주기를 월 단위로 12 만큼 설정하였다. 하이퍼파라미터 튜닝은 Python의 pmdarima 패키지에 내장된 Auto ARIMA (autoregressive integrated moving average) 함수를 사용하여 베이즈안정보판단기준(Bayesian information criterion, BIC)이 가장 낮도록 자동 선택하여 진행하였다. 시계열 모델의 예측 성능은 관측치와 예측치의 오차를 사용한 지표인 평균절대오차(mean absolute error), 제곱근평균오차(root mean squared error)로 살펴보았다.

결과

2014년부터 2020년까지 NEDIS 정보를 제공하는 응급의료기관으로 내원한 환자 중에서 손상기전이 중독인 환자는 총 277,706명이었다. 연구기간인 2014년부터 2020년까지 응급의료기관에 내원하는 중독환자의 수는 전체적으로 전년도 대비 점차 증가하였으며, 여성이 144,660건(52.1%)으로 남성보다 약간 많은 양상을 보였다. 연령대별로는 코로나바이러스-19가 대유행하기 전인 2014년부터 2016년까지는 40-49세 연령대가 18.8%-19.1%, 2017년부터 2019년까지 50-59세 연령대가 전체 환자의 18.0%-18.1%를 차지하여 가장 많은 환자가 발생하는 연령대였다(Table 1). 반면에 중동호흡기증후군이 유행했던 2015년과 코로나바이러스-19가 대유행했던 2020년은 내원환자 수가 전년도 대비 감소하는 양상을 보이고 있다. 응급의료기관의 재실시간은 중간값 178분(IQR, 97-368분)이었지만, 중동호흡기증후군의 유행기간인 2015년은 185분(IQR, 99-400분), 코로나바이러스-19의 유행기간인 2020년은 191분(IQR, 104-396분)으로 증가하는 양상을 보였다. 또한 2020년에는 20-29세 연령대에서 전체 환자의 18.5%로 가장 많은 환자가 발생하였다. 그 외 응급진료결과와 입원환자의 최종 결과에서는 연도별로 큰 차이를 보이지

않았다(Table 2).

전체 연구기간인 2014년부터 2020년까지의 연령대별 중독의 기전을 살펴보면 0-9세 연령대에서는 비의도적사고가 대부분을 차지

하였고($p < 0.001$), 이후 10-19세($p < 0.001$), 20-29세($p < 0.001$), 30-39세($p < 0.001$), 40-49세($p < 0.001$) 연령대까지는 비의도적 사고보다 자해/자살의 비중이 높게 나타났으며, 50-59세 연령대에서

Table 1. General characteristics of intoxication patients visiting the emergency department in 2014-2020

Characteristic	Year						
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Intoxication patients	36,315	35,956	37,134	38,232	43,707	47,430	38,932
Sex							
Female	18,591 (51.2)	18,471 (51.4)	18,935 (51.0)	19,578 (51.2)	22,782 (52.1)	24,819 (52.3)	21,484 (55.2)
Male	17,724 (48.8)	17,485 (48.6)	18,199 (49.0)	18,654 (48.8)	20,925 (47.9)	22,611 (47.7)	17,448 (44.8)
Age group (yr)							
0-9	2,754 (7.7)	2,717 (7.7)	2,801 (7.7)	2,616 (7.0)	2,734 (6.4)	2,705 (5.8)	1,876 (4.9)
10-19	2,420 (6.7)	2,202 (6.2)	2,030 (5.6)	2,216 (5.9)	3,494 (8.1)	3,782 (8.1)	3,050 (8.0)
20-29	4,430 (12.3)	4,103 (11.6)	4,410 (12.1)	5,130 (13.7)	6,396 (14.9)	7,168 (15.4)	7,037 (18.5)
30-39	5,384 (15.0)	5,300 (15.0)	5,375 (14.7)	5,380 (14.3)	5,715 (13.3)	6,066 (13.0)	5,076 (13.3)
40-49	6,869 (19.1)	6,664 (18.8)	6,913 (18.9)	6,617 (17.6)	7,162 (16.6)	7,535 (16.2)	5,780 (15.2)
50-59	6,723 (18.7)	6,640 (18.8)	6,699 (18.3)	6,800 (18.1)	7,722 (18.0)	8,443 (18.1)	6,361 (16.7)
60-69	3,549 (9.9)	3,560 (10.1)	4,009 (11.0)	4,273 (11.4)	4,825 (11.2)	5,718 (12.3)	4,533 (11.9)
70-79	2,856 (8.0)	3,110 (8.8)	3,192 (8.7)	3,092 (8.2)	3,398 (7.9)	3,534 (7.6)	2,934 (7.7)
≥80	918 (2.6)	1,099 (3.1)	1,122 (3.1)	1,368 (3.6)	1,571 (3.7)	1,612 (3.5)	1,477 (3.9)
Time of visit							
00:00-08:00	8,297 (22.8)	8,484 (23.6)	8,663 (23.3)	8,809 (23.0)	10,372 (23.7)	10,583 (22.3)	9,413 (24.2)
08:00-16:00	11,934 (32.9)	11,405 (31.7)	12,049 (32.4)	12,599 (33.0)	14,241 (32.6)	16,533 (34.9)	12,666 (32.5)
16:00-24:00	16,084 (44.3)	16,067 (44.7)	16,422 (44.2)	16,824 (44.0)	19,094 (43.7)	20,314 (42.8)	16,853 (43.3)
Initial mental status							
Alert	26,171 (72.1)	25,558 (71.1)	26,686 (71.9)	27,112 (70.9)	30,895 (70.7)	34,093 (71.9)	27,173 (69.8)
Verbal	5,580 (15.4)	5,734 (15.9)	5,897 (15.9)	6,311 (16.5)	7,414 (17.0)	7,727 (16.3)	6,796 (17.5)
Pain	3,756 (10.3)	3,869 (10.8)	3,799 (10.2)	4,067 (10.6)	4,516 (10.3)	4,754 (10.0)	4,191 (10.8)
Unresponsive	808 (2.2)	795 (2.2)	752 (2.0)	742 (1.9)	882 (2.0)	856 (1.8)	772 (2.0)
ED stay time (min)	177 (95-364)	185 (99-400)	173 (91-374)	172 (95-348)	179 (98-364)	173 (96-344)	191 (104-396)

Values are presented as number (%) for categorical variables or median (interquartile range) for continuous variables. ED: emergency department.

Table 2. Disposition from the emergency department and outcomes of patients admitted for intoxication in 2014-2020

Variable	Year						
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ED disposition							
Discharge	23,671 (65.3)	23,336 (65.0)	24,016 (64.7)	24,323 (63.6)	28,194 (64.5)	31,441 (66.3)	25,098 (64.5)
Transfer	1,594 (4.4)	1,699 (4.7)	1,797 (4.8)	1,830 (4.8)	2,158 (4.9)	2,020 (4.3)	1,381 (3.5)
Admission	10,344 (28.5)	10,258 (28.6)	10,440 (28.1)	11,265 (29.5)	12,526 (28.7)	13,131 (27.7)	11,749 (30.2)
Death	481 (1.3)	462 (1.3)	437 (1.2)	429 (1.1)	445 (1.0)	436 (0.9)	402 (1.0)
Others	152 (0.4)	162 (0.5)	402 (1.1)	400 (1.0)	366 (0.8)	381 (0.8)	297 (0.8)
Admitted patients							
Discharge	7,367 (74.5)	7,207 (73.2)	7,299 (72.0)	7,925 (71.5)	8,500 (68.7)	8,873 (68.2)	8,159 (70.0)
Discharge against advice	1,324 (13.4)	1,403 (14.2)	1,615 (15.9)	1,900 (17.1)	2,362 (19.1)	2,595 (20.0)	2,193 (18.8)
Transfer	663 (6.7)	775 (7.9)	798 (7.9)	871 (7.9)	1,101 (8.9)	1,140 (8.8)	900 (7.7)
Death	420 (4.3)	413 (4.2)	361 (3.6)	321 (2.9)	365 (2.9)	352 (2.7)	366 (3.1)
Escape	32 (0.3)	10 (0.1)	11 (0.1)	24 (0.2)	18 (0.1)	20 (0.2)	12 (0.1)
Hopeless discharge	6 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)			5 (0.0)
Others	70 (0.7)	37 (0.4)	47 (0.5)	38 (0.3)	29 (0.2)	23 (0.2)	23 (0.3)

Values are presented as number (%). ED: emergency department.

비의도적 사고가 가장 많은 수의 환자가 발생하는 정점에 이르렀고 ($p < 0.001$), 그 이후 연령대에서는 비의도적 사고와 자해/자살이 차이가 점차로 줄어들다가 80세 이상 연령층에서는 자해/자살의 기전이 근소하지만 높게 나타났다($p < 0.001$) (Fig. 1, Table 3).

지역별로는 인구가 많은 경기도가 55,316건(20.0%), 서울이 42,188건(15.3%) 순으로 중독환자의 건수는 높았지만, 지역별 인구로 보정한 인구 100,000명당 중독환자의 발생건수는 충남, 제주, 전북, 강원이 높았고, 부산, 울산, 경남, 제주는 상대적으로 낮았다 (Table 4). 2014년부터 2020년까지 광역자치단체들의 환자 수 변화의 패턴은 전체 중독환자 수의 점진적 증가와 특정 연도 감소의 패턴과 달리 광역자치단체별로 다양한 패턴을 보였다(Fig. 2).

손상기전이 중독인 사망환자는 응급실 내 사망, 입원 후 사망, 가망 없는 퇴원환자의 수를 합하여 계산하였다. 중독으로 인한 사망환자는 5,594명이었다. 2020년 우리나라의 총 인구 51,392,745명으로 보정하면 10만 명당 사망률은 10.9명이었다⁷⁾. 나이에 따른 환자의 입원비율은 자해/자살 환자 수의 증가를 보였던 10-19세 구간에서 18.4%로, 입원율 역시 증가하는 양상을 보였고, 이후 20-29세 구

간, 30-39세 구간에서 다소 감소하는 양상을 보였다. 40-49세부터 연령대 증가와 함께 입원율 역시 증가하였고, 80세 이상 구간에서 최고 38.1%로 증가하는 양상을 보였다. 연령대에 따른 사망률은 70-79세 구간에서부터 4.6%를 보였으며, 80세 이상 구간에서 4.1%를 보여 70세 이상의 고령층에서 사망률이 상대적으로 높음을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

전반적으로 중독환자의 중증도를 예측할 수 있는 응급의료기관 내원 후 입원환자와 사망한 환자의 연도별 비율을 살펴보면, 앞서 언급한 대로 2015년 중등호흡기중후군 발생연도와 코로나바이러스-19 발생연도인 2020년에만 전체 중독환자 수가 전년도 대비 감소하였지만, 응급의료기관 내원환자 1만 명 중 중독환자의 비율은 증가하였다. 이러한 차이는 비교적 경증인 전체 응급의료기관 내원환자 수의 감소가 원인으로 생각된다. 입원율은 2020년에 전년도 대비 2.5% 포인트 증가하였다. 2014년 2.5%였던 사망률 역시 2019년 1.7%까지 지속적으로 감소하다가 2020년 2.0%로 증가하였다(Fig. 4).

의도성에 따라 분류한 중독환자는 2015년의 환자 수 감소를 제외하고 점진적으로 증가하였으며, 2019년까지 비의도적 사고군이 자

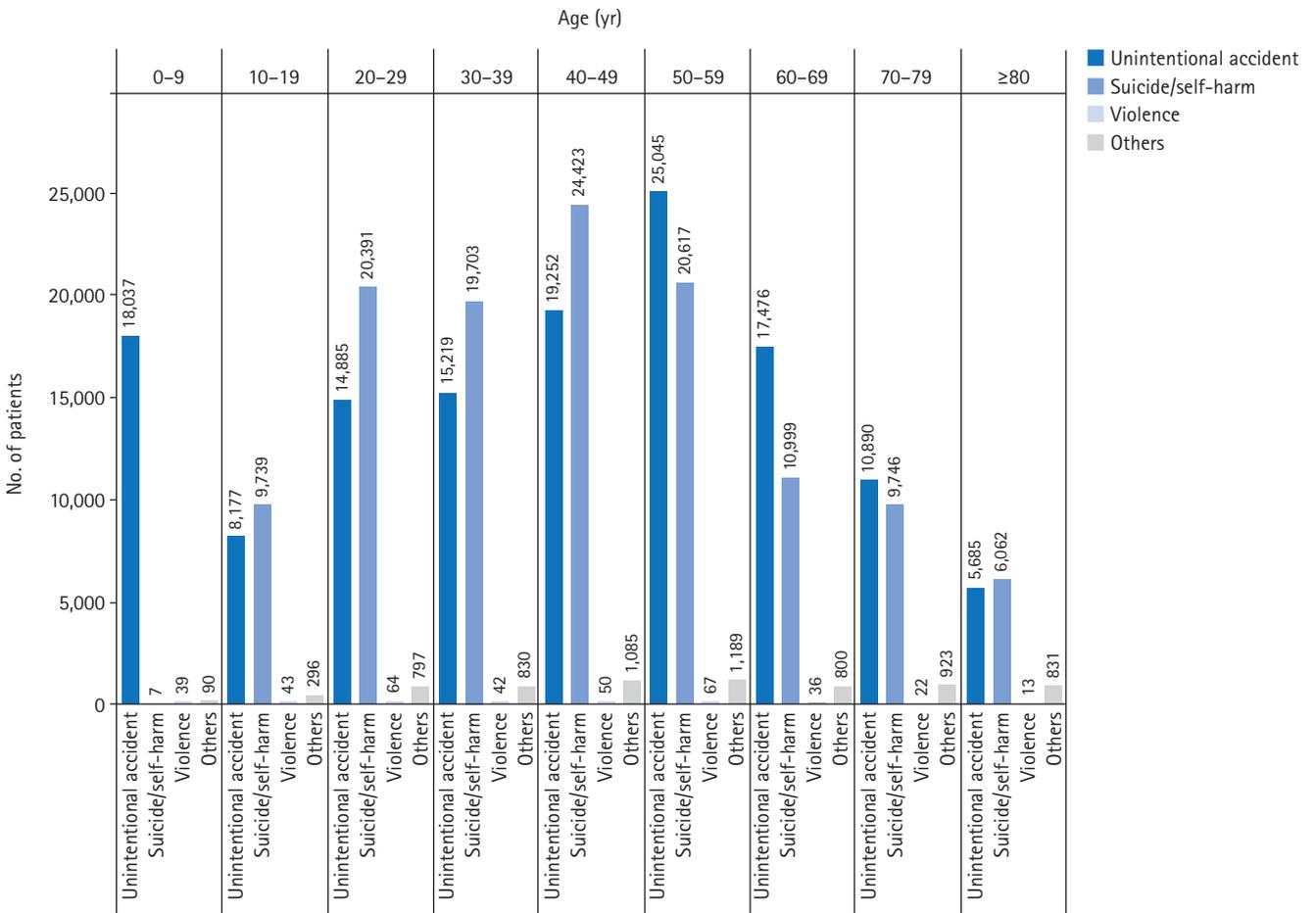


Fig. 1. Mechanism of intoxication in patients according to age group.

Table 3. Comparison between patients with unintentional accidents and intentional suicide or self-harm

Variable	Unintentional accident	Intentional suicide or self-harm	p-value
Intoxicated patients	134,668	121,687	
Sex			
Female	62,275 (46.2)	73,318 (60.3)	<0.001
Male	72,393 (53.8)	48,369 (39.7)	<0.001
Age group (yr)			
0-9	17,966 (13.5)	6 (0.0)	<0.001
10-19	8,152 (6.1)	9,688 (8.1)	<0.001
20-29	14,856 (11.2)	20,298 (17.0)	<0.001
30-39	15,184 (11.4)	19,617 (16.4)	<0.001
40-49	19,209 (14.5)	24,289 (20.3)	<0.001
50-59	24,994 (18.8)	20,537 (17.2)	<0.001
60-69	17,428 (13.1)	10,958 (9.2)	<0.001
70-79	10,853 (8.2)	9,706 (8.1)	<0.001
≥80	4,046 (3.0)	4,285 (3.6)	<0.001
Time of visit			
00:00-08:00	25,285 (18.8)	32,064 (26.3)	<0.001
08:00-16:00	49,407 (36.7)	36,843 (30.3)	<0.001
16:00-24:00	59,976 (44.5)	52,780 (43.4)	<0.001
Initial mental status			
Alert	117,531 (87.3)	67,929 (55.8)	<0.001
Verbal	9,901 (7.4)	31,214 (25.7)	<0.001
Pain	6,196 (4.6)	18,745 (15.4)	<0.001
Unresponsive	1,003 (0.7)	3,770 (3.1)	<0.001
ED stay time (min)	134 (74-241)	260 (139-551)	<0.001
ED disposition			
Discharge	106,366 (79.0)	60,123 (49.4)	<0.001
Transfer	3,537 (2.6)	8,112 (6.7)	<0.001
Admission	23,838 (17.7)	50,158 (41.2)	<0.001
Death	429 (0.3)	2,214 (1.8)	<0.001
Others	402 (0.3)	1,009 (0.8)	<0.001
Admitted patients			
Discharge	19,284 (82.8)	32,563 (66.9)	<0.001
Discharge against advice	2,002 (8.6)	10,465 (21.3)	<0.001
Transfer	1,406 (6.0)	4,004 (8.2)	<0.001
Death	468 (2.0)	3,614 (3.7)	<0.001
Escape	29 (0.1)	87 (0.2)	<0.001
Hopeless discharge	4 (0.0)	15 (0.0)	<0.001
Others	98 (0.4)	156 (0.3)	<0.001

Values are presented as number (%) for categorical variables or median (interquartile range) for continuous variables. ED: emergency department.

해/자살군보다 4.2%에서 10.7%까지 환자 수가 많은 패턴을 보였다. 그러나 코로나바이러스-19가 대유행했던 2020년에만 자해/자살 기전이 19,503건(52.5%)으로 연구기간 중 유일하게 비의도적 사고 등 다른 기전보다 8.2% 많았다(Fig. 5). 의도성에 따라 환자를 분류하면 비의도적 사고가 134,668건(48.5%)으로 가장 많았으며 자해/자살이 12,1687건(43.8%)으로 두 군이 전체 데이터의 92.3%를 차지하였다. 이를 바탕으로 절대 다수를 차지하는 비의도적 사고군과 자해/자살군으로 나누어 분석을 시도하였다. 자해/자살 환자의 경우 성별

로는 여성이 73,318건(60.3%), 연령대별로는 20대에서 40대 연령층까지 비의도적 사고군에 비해 환자 수가 많았고 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 또한 자해/자살군에서 응급의료기관 내원시간은 새벽시간대(00:00-08:00)에 많았으며, 내원 시 반응은 의식상태가 명료하지 못한 경우가 많았고, 응급의료기관 재실시간 또한 자해/자살군에서 중간값 260분(IQR, 139-551분)으로 비의도적 사고 환자의 중간값 134분(IQR, 74-241분)보다 긴 것으로 나타났다. 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 응급진료결과에서도 자

Table 4. Regional ranking of intoxication patients per 100,000 population by year

Rank	Year												Total			
	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		Region	Patients
1	Jeju	159	Jeju	124	Chungnam	150	Jeju	150	Chungnam	164	Chungnam	233	Gangwon	136	Chungnam	947
2	Daejeon	115	Gangwon	117	Jeju	126	Chungnam	148	Gangwon	132	Jeonbuk	134	Jeonbuk	129	Jeju	920
3	Gangwon	104	Chungnam	106	Daejeon	115	Gangwon	123	Jeju	130	Gangwon	130	Chungnam	128	Jeonbuk	815
4	Chungnam	97	Daejeon	105	Gangwon	107	Daejeon	116	Daejeon	127	Daejeon	121	Jeju	113	Gangwon	791
5	Jeonbuk	94	Jeonbuk	97	Gyeongbuk	92	Jeonbuk	110	Jeonbuk	123	Jeju	120	Gwangju	97	Daejeon	734
6	Gyeongbuk	79	Gyeongbuk	94	Jeonbuk	88	Gyeongbuk	84	Gwangju	96	Chungbuk	117	Daejeon	96	Gyeongbuk	631
7	Gwangju	76	Gwangju	83	Gwangju	84	Gwangju	79	Gyeongbuk	96	Gwangju	107	Gyeongbuk	89	Chungbuk	611
8	Gyeonggi	74	Daegu	69	Daegu	68	Incheon	74	Incheon	92	Gyeongbuk	103	Incheon	86	Gwangju	609
9	Seoul	73	Seoul	67	Incheon	68	Seoul	71	Chungbuk	91	Incheon	91	Chungbuk	77	Daegu	543
10	Daegu	67	Incheon	66	Gyeonggi	66	Chungbuk	69	Seoul	83	Daegu	83	Daegu	69	Incheon	510
11	Chungbuk	63	Gyeonggi	66	Seoul	66	Daegu	65	Gyeonggi	73	Gyeonggi	82	Seoul	67	Seoul	493
12	Incheon	62	Chungbuk	60	Busan	55	Gyeonggi	64	Daegu	71	Seoul	80	Gyeonggi	65	Gyeonggi	475
13	Busan	52	Ulsan	57	Ulsan	51	Busan	56	Busan	62	Gyeongngnam	63	Busan	55	Busan	409
14	Ulsan	46	Busan	55	Gyeongngnam	49	Ulsan	56	Gyeongngnam	59	Ulsan	62	Gyeongngnam	53	Ulsan	398
15	Gyeongngnam	38	Gyeongngnam	44	Jeonnam	39	Gyeongngnam	49	Ulsan	56	Busan	58	Ulsan	52	Gyeongngnam	389
16	Jeonnam	36	Jeonnam	39	Chungbuk	70	Jeonnam	46	Jeonnam	48	Jeonnam	53	Jeonnam	50	Jeonnam	375

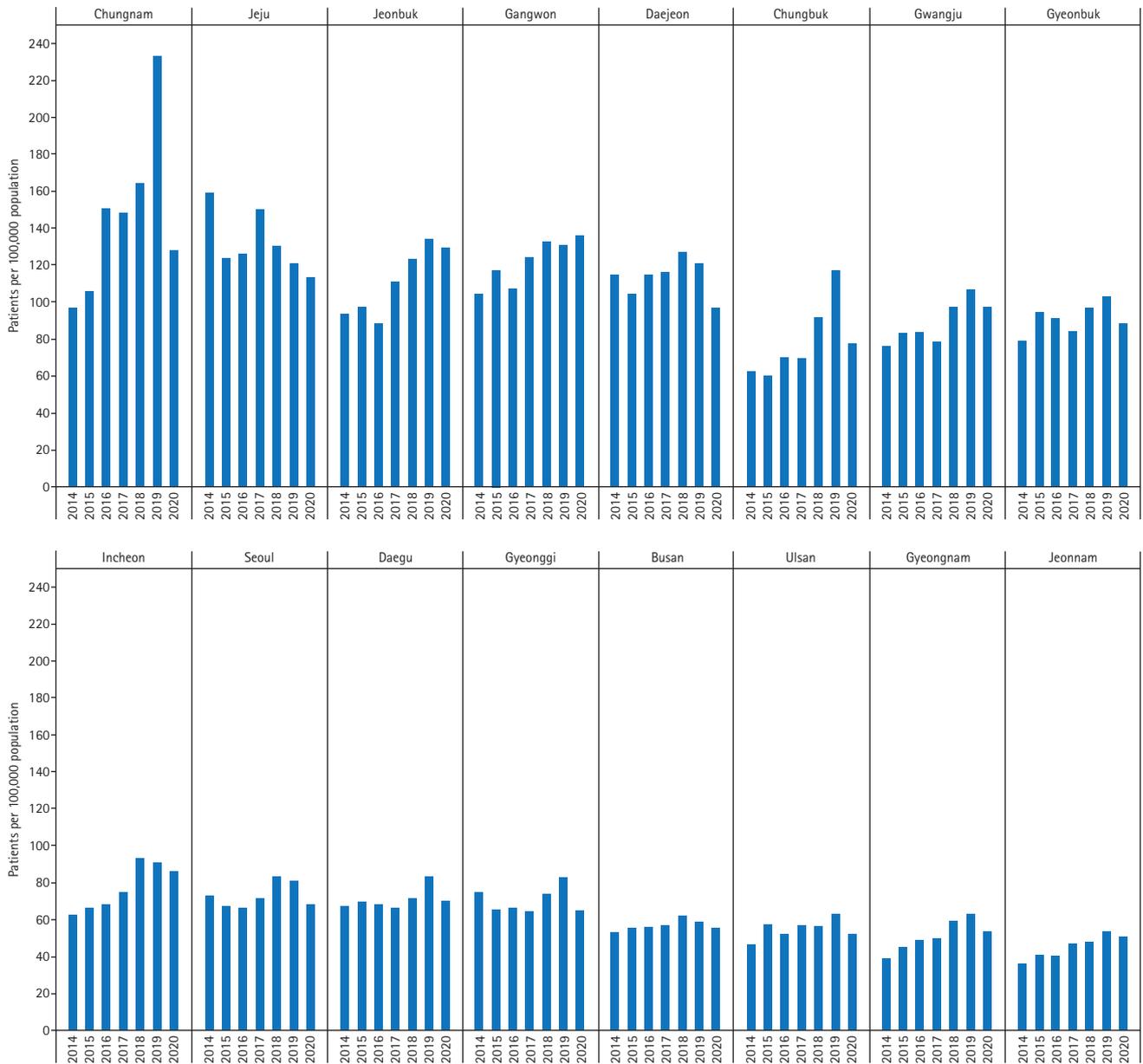


Fig. 2. Distribution of population-adjusted intoxication patients by region and year.

해/자살군은 입원율이 50.158건(41.2%)으로 비의도적 사고군의 23,838건(17.7%)보다 높게 나타났다. 또한 입원 후의 사망률 역시 자해/자살군이 비의도적 사고군에 비해 높은 것으로 관찰되었고, 이 또한 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$) (Table 4).

손상기전이 중독인 환자들의 응급의료기관 퇴실 시 진단코드는 제 7차 한국표준질병사인분류표(Korea Classification of Disease 7th edition, KCD-7) 분류를 이용하였다. KCD의 기본은 3단위의 단일 분류 목록으로 각각은 최대 10개까지의 소수점 이하 4단위 분류로 세분할 수 있다. 본 연구에서는 3단위의 단일분류 목록을 사용하였다. 이에 따른 상위 3개의 진단코드를 살펴보면 비의도적 사고는

T63 (snake venom)이 15,453건으로 가장 많았고, T58 (toxic effect of carbon monoxide) 15,265건, T50 (poisoning by diuretics and other and unspecified drugs, medicaments and biological substances) 12,000건 순이었다. 자해/자살의 경우 T50이 29,637건으로 가장 많았고, T42 (hydantoin derivatives [antiepileptic and sedative-hypnotic drugs, benzodiazepine]) 16,291건, T60 (toxic effect of pesticides) 12,537건 순이었다(Table 5).

그 결과 비의도적 사고에서 코로나바이러스-19의 개입과 추세 향 모두 유의하여, 코로나바이러스-19 발생 전후의 중독 응급환자의 빈도 패턴에 유의한 차이가 존재함과 계절적 패턴이 반복됨을 볼 수 있

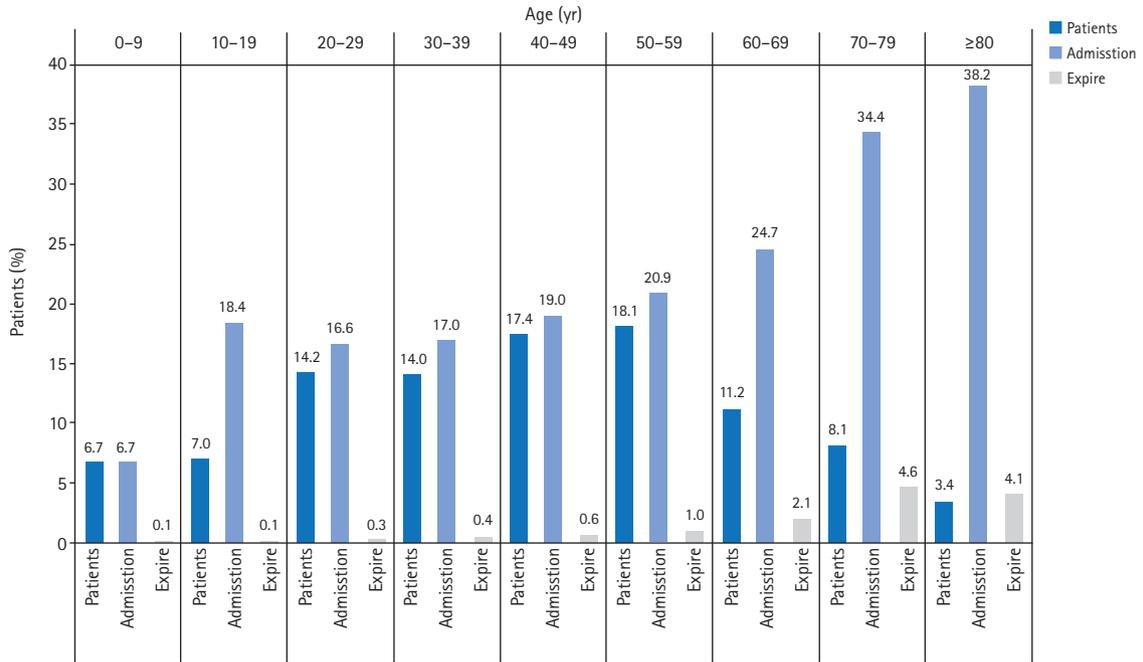


Fig. 3. Hospitalization and mortality rates of intoxication patients by age group.

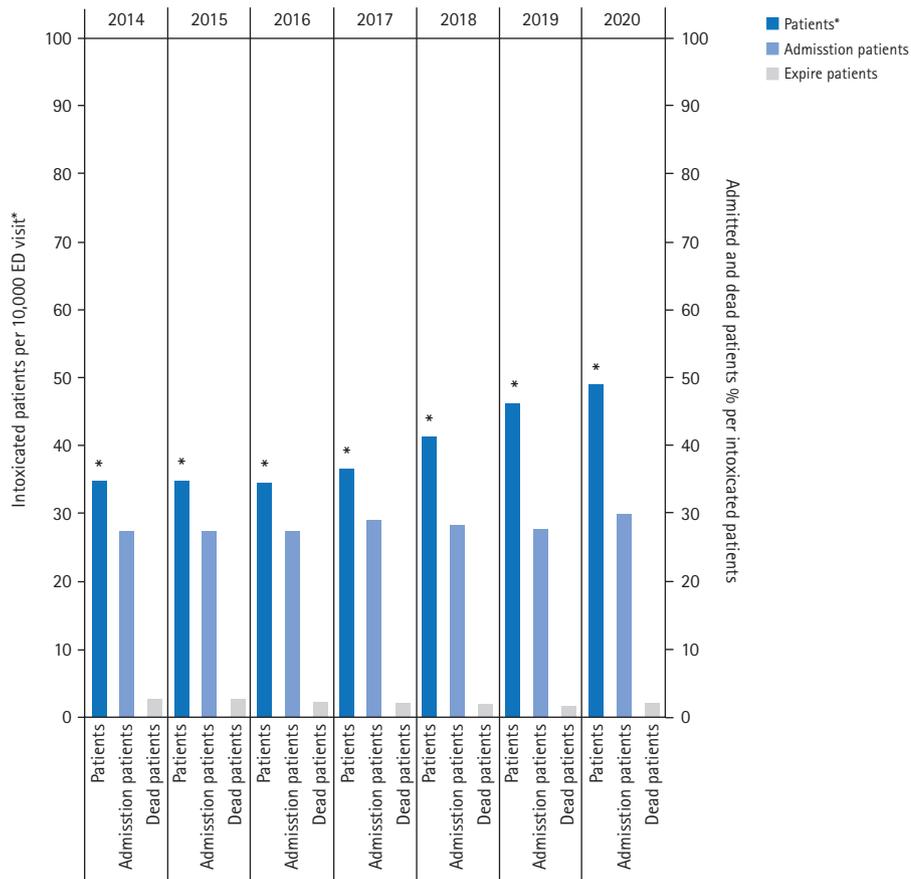


Fig. 4. Intoxication patients per 10,000 emergency department visits and admission and mortality rates by year. ED: emergency department.

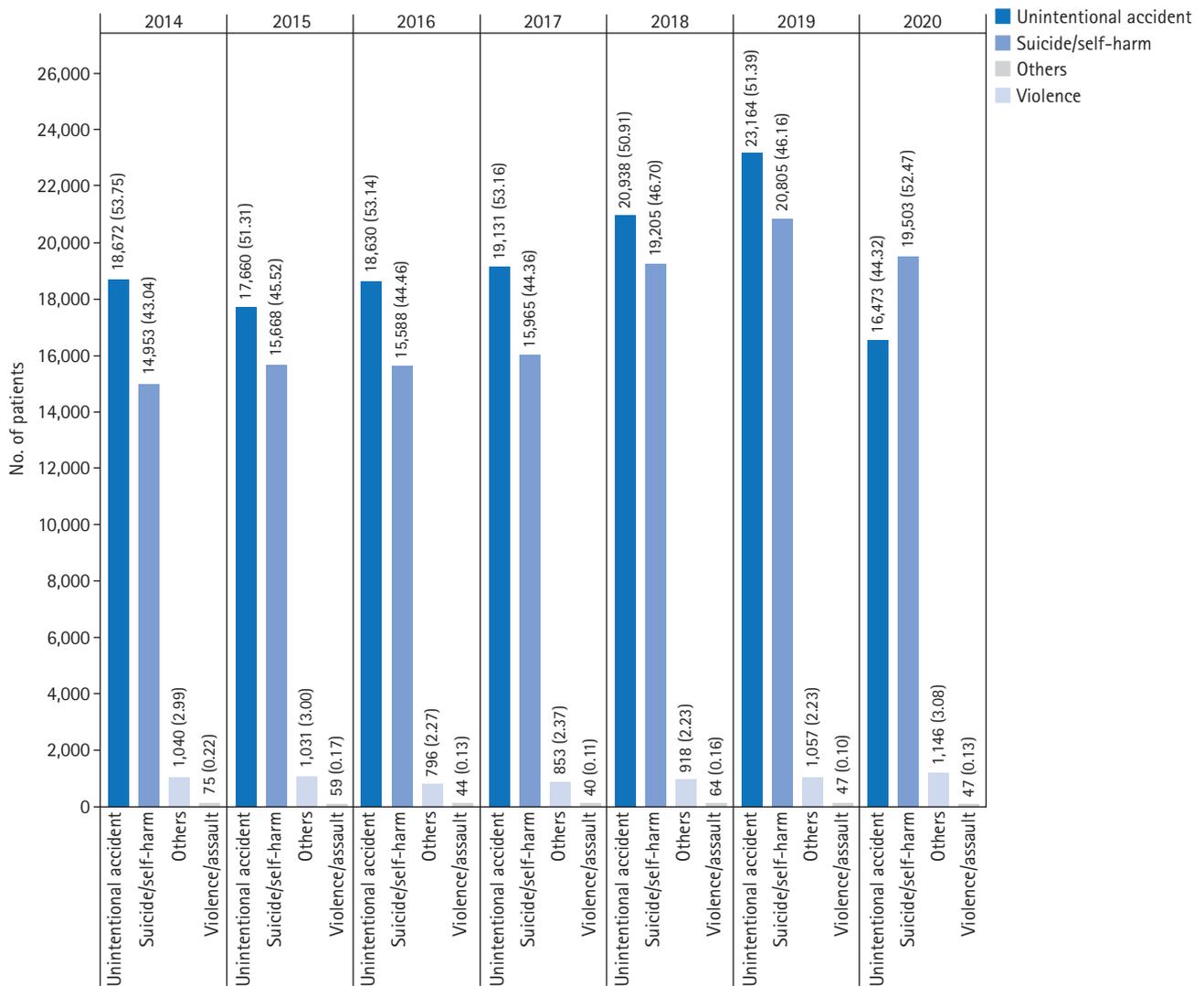


Fig. 5. Differences in mechanisms of intoxication between 2020 (during the coronavirus disease 2019 pandemic) and other previous years. Values are presented as number (%).

었다. 전반적인 빈도는 유의하게 증가하는 추세였고, 2020년도에 코로나바이러스-19가 발생하지 않았을 경우를 가정한 점선과 그 신뢰구간인 회색 음영이 실제 관측치와 코로나바이러스-19의 예측선을 서로 겹치지 않을 만큼 유의하게 차이남을 확인할 수 있었다(Fig. 6A). 이 모형의 설명력을 의미하는 adjusted R^2 는 0.570 ($R^2=0.606$)이었고, 모형 평가지표로 살펴본 BIC는 1,007.313이었다. 모형의 예측 정확도를 나타내는 예측오차로 평균절대오차는 190.7, 제곱근평균오차는 283.8이었다.

반면, 자해/자살은 비의도적 사고와 달리 코로나바이러스-19의 개입과 추세 향 모두 유의하지 않았다. 즉 코로나바이러스-19의 영향을 받지 않았고 전반적인 증가 추세도 미미하였고 계절적 특성도 보이지 않았다. 비의도적 사고의 결과와 비교하여 코로나바이러

스-19가 발생하지 않았을 것을 가정했을 때의 예측값 및 그 신뢰구간에 실제 관측치 및 코로나바이러스-19의 영향을 고려했을 때 모형의 예측선이 포함되어 있었다. 이는 코로나바이러스-19의 영향에 따라 생성된 두 모형의 예측하는 값에 차이가 크지 않다는 것을 보여주고 있다(Fig. 6B). 이 모형의 설명력을 의미하는 adjusted R^2 는 0.447 ($R^2=0.404$)이었고, 모형 평가지표로 살펴본 BIC는 901.6이었다. 모형의 예측 정확도를 나타내는 예측오차로 평균절대오차는 105.5였고, 제곱근평균오차는 176.0이었다.

고찰

NEDIS의 데이터를 이용한 중독환자에 대한 연구는 소아와 성인의

Table 5. Top KCD-7 diagnostic codes according to the mechanism of intoxication

Intentionality	Rank	KCD-7 code	No. (%)
Unintentional accident	1	T63	15,453 (11.5)
	2	T58	15,265 (11.4)
	3	T50	12,000 (8.9)
Intentional self-harm, suicide	1	T50	29,637 (24.4)
	2	T42	16,291 (13.4)
	3	T60	12,537 (10.3)
Violence/assault	1	T58	15 (17.6)
	2	T42	14 (16.5)
	3	T60	14 (16.5)
Others	1	T42	651 (21.1)
	2	T60	648 (21.0)
	3	T65	296 (9.6)

KCD-7: Korea Classification of Disease 7th edition; T63: snake venom, T58: toxic effect of carbon monoxide, T50: poisoning by diuretics and other and unspecified drugs, medicaments, and biological substances, T42: hydantoin derivatives (antiepileptic and sedative-hypnotic drugs, benzodiazepine), T60: toxic effect of pesticides, T65: toxic effect of other and unspecified substances.

일반적인 특성을 2013년부터 2015년까지 3년간의 데이터를 이용한 연구가 있었다^{14,15}. 이 연구들은 NEDIS의 전국 규모의 데이터를 이용하여 중독환자의 일반적 특성을 연구하여 발표한 의의가 있으나 NEDIS 데이터 제공 초기 이루어진 연구로 그 연구기간이 제공 초기 데이터 3년으로 제한되어 최근의 변화된 경향을 알 수 없는 단점이 있다. 최근의 NEDIS 데이터 제공은 2014년 데이터부터 제공되며, 전년도 NEDIS 데이터에 대한 중앙응급의료센터의 자체 검증이 끝나면 65개의 전체 공개 변수와 응급의료기관의 입원 후 검사, 처치, 수술 등의 코드가 포함된 2개의 변수를 1년 전 자료까지 제한적으로 제공하고 있다¹⁶. 이전 연구에서 이루어진 NEDIS 데이터를 바탕으로 한 중독환자에 대한 연구는 두 가지 방법으로 데이터를 추출하였다. 첫 번째는 NEDIS 데이터의 응급의료기관 내원사유가 '질병 외' 이면서 손상 기전이 '중독'인 환자를 대상으로 하였고, 두 번째는 환자의 응급실 및 입원 후 퇴원 진단명에 중독 관련 진단코드가 있는 경우이다^{10,15}. 보건복지부와 한국생명존중희망재단에서 2014년부터 매년 발행하는 자살예방백서는 통계청, 질병관리청, 경찰청, 중앙응급의료센터 등의 자살 관련 데이터를 종합하여 발표하고 있다¹⁷. 여기에 포함된 중앙응급의료센터의 중독환자 데이터는 내원사유가 '질병 외'이면서 손상 기전이 '중독'이고 의도성이 자해/자살인 환자만을 대상으로 하였다. 이에 따라 논란의 여지가 있을 수 있지만, 본 연구에서는 자살예방백서에 보고되는 형식으로 데이터를 추출하였다. 국가통계자료와의 원활한 비교 및 분석을 할 수 있는 장점이 있으나 이전 연구와 비교할 때 연도별로 적은 수의 자료가 추출되어 데이터의 크기가 작아지는 단점이 있었다.

응급의료기관에 내원한 중독환자는 여성이 남성보다 조금 더 많았

으나(52.1%) 의도성에 따라 분류해 보면 비의도적 사고의 경우에는 남성이(53.8%), 의도적 자해/자살의 경우에는 여성이(60.3%) 더 많았다. 이러한 차이는 남성의 경우 직업적으로 화학물질이나 가스 등에 노출될 가능성이 높으며 사회적으로 보다 사회경제적으로 활동적이기 때문인 것으로 보인다⁸. 또한 중증호흡기증후군 유행기간인 2015년과 코로나바이러스-19 대유행 기간인 2020년 응급의료기관으로 내원하는 전체 환자의 수가 전년도 대비 감소하는 양상을 보였다¹⁸. 감소된 환자는 대부분 중증도 낮은 환자들이었고, 특히 소아환자의 응급의료기관 내원이 크게 감소하는 양상을 보였지만, 중증도가 높은 환자의 내원과 이에 따른 응급의료기관의 사망률에서는 통계학적으로 의미 있는 차이가 없는 것으로 보고되었다^{18,19}. 다만, 본 연구에서 우리나라 인구로 보정한 사망률은 10만 명당 9.3명으로 이전 연구의 10만 명당 8.0명에 비해 높게 나타났다⁷.

연령대별 중독 기전을 살펴보았을 때, 0-9세 연령대에서는 비의도적 사고가 대부분을 차지하였다. 이는 소아에서 실수나 부주의로 인한 중독 사례가 흔하다는 이전의 연구결과와 일치한다^{3,20}. 그러나 10세부터 49세까지의 연령대에서는 비의도적 사고보다 자해/자살의 비중이 높게 나타났으며, 이는 청소년기²¹와 성인기에 존재하는 높은 정신적 스트레스와 자해 경향성을 반영하는 것으로 보인다²². 따라서 이 연령대에서는 정신건강 지원 및 자살예방 프로그램의 지원이 가장 필요하다고 생각된다. 또한 50-59세 연령대에서 비의도적 사고로 인한 중독환자 수가 가장 많은 것으로 나타났으며, 이는 경제/사회적 활동이 많은 중년층에서 의도치 않은 사고에 의한 중독 사례가 증가하는 추세를 보여준다²³. 그 이후 연령대에서는 비의도적 사고와 자해/자살이 차이가 점차 줄어들었으며, 80세 이상에서는 자해/자살의 기전이 근소하게 더 높게 나타났다. 이 결과는 고령층에서 자해/자살의 위험이 증가하는 추세를 보여준다는 연구결과와 일치한다²⁴.

임상적인 환자 치료에 있어서는 의도성 여부보다 중독물질의 종류 및 노출된 양 그리고 해독제의 존재 여부가 중요하다. 그러나 비의도적 사고의 경우와 달리 자해/자살의 경우는 향후 반복적인 시도나 보다 치명적인 자해/자살을 시도할 경우가 많기에 구분하여 그 특성을 보다 면밀히 알아볼 필요가 있다. 본 연구에서 중독의 기전에 따라 비의도적 사고군과 자해/자살군 두 그룹으로 나누어 분석을 시도하였다. 두 그룹은 전체 데이터의 92.3%를 차지하여, 응급의료기관으로 내원하는 중독환자의 대부분을 차지한다. 2015년과 2020년을 제외하고 전체 중독환자 수는 점진적으로 증가하는 경향을 보여주었다. 특히 2019년까지 비의도적 사고군이 자해/자살군보다 4.2%에서 10.7%까지 환자비율이 많은 패턴을 보였다. 그러나 이러한 패턴은 2020년 코로나바이러스-19 대유행이 일어나면서 변화되었다²⁵. 대유행이 일어난 2020년에는 자해/자살 기전이 비의도적 사고 등 다른 기전보다 8.2% 많은 19,503건(52.5%)으로, 이는 연구기간에 이런 경향을 보인 유일한 시기였다²⁶. 또한 응급의료기관 내원시간, 환자

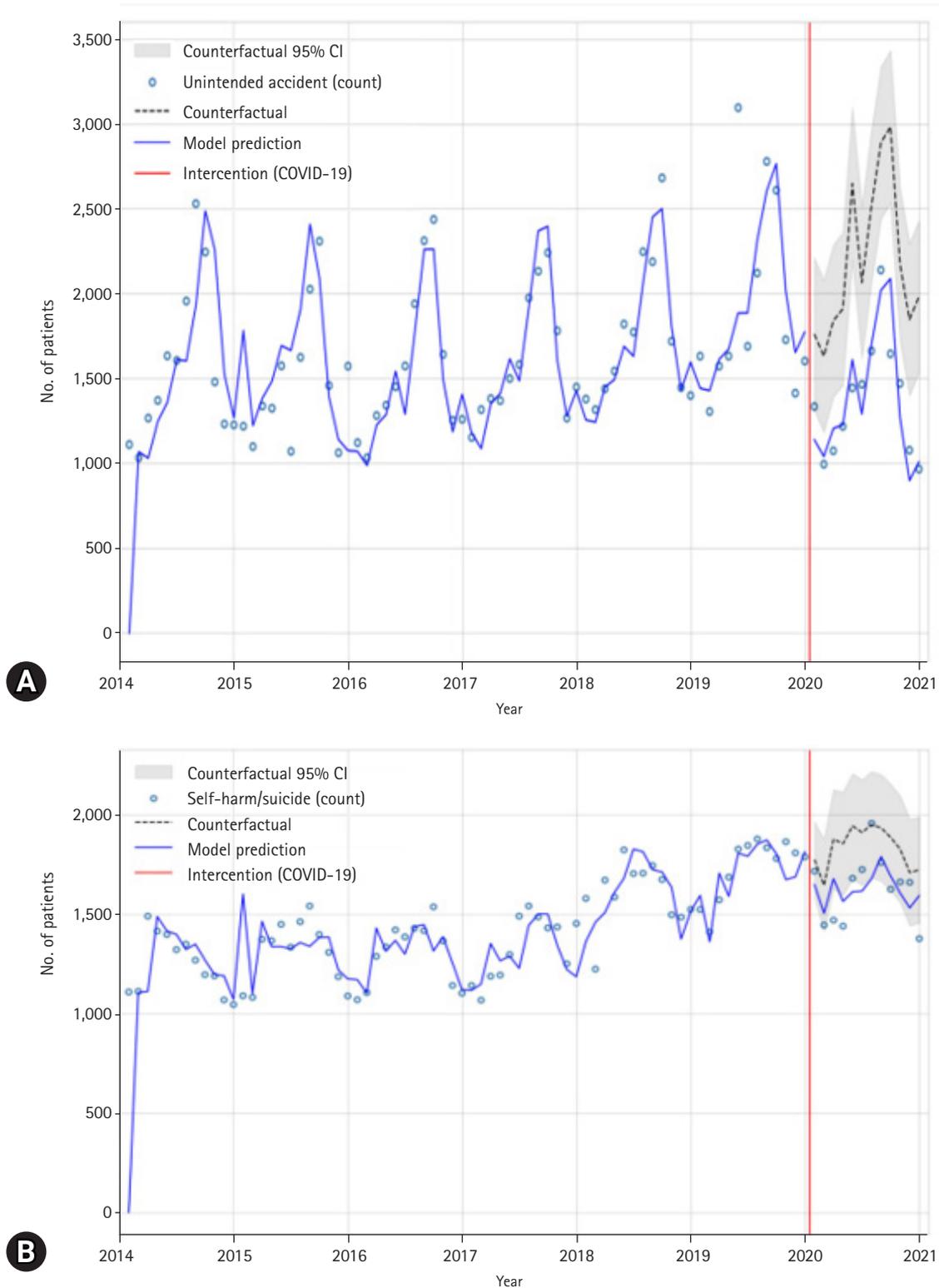


Fig. 6. Time-series analysis of intoxication patients. (A) Unintended accident. (B) Suicide, self-harm. CI: confidence interval, COVID-19: corona-virus disease 2019.

의 반응 상태, 그리고 응급의료기관 체류시간 등에 있어서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 특히 응급의료기관 체류시간의 증가는 중증도가 높은 환자의 상대적 증가와 입원율이 높은 자해/자살 그룹에서 입원 전 코로나바이러스-19 검사 등에 시간이 소요된 것으로 생각된다¹⁰⁾.

특히 응급진료 결과에서 자해/자살군은 입원율이 비의도적 사고군보다 높았고, 입원 후 사망률 또한 자해/자살군에서 더 높은 것으로 관찰되었다. 이러한 연구결과들은 중독환자의 응급진료 및 관리에 있어 중요한 의미를 가지고 있으며, 향후 이를 바탕으로 효과적인 치료전략을 개발하는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다²⁷⁾.

본 연구에서 코로나바이러스-19의 발생 전후에 대한 비의도적 사고 및 자해자살의 월별 빈도 패턴의 차이를 단절적 시계열 분석을 통해 분석하였다. 그 결과, 코로나바이러스-19 대유행의 발생은 비의도적 사고의 빈도에 통계학적으로 의미 있는 영향을 미쳤지만, 자해/자살의 경우에는 통계학적 차이가 없었다. 비의도적 사고의 경우, 코로나바이러스-19의 개입과 추세 향이 모두 유의하였으며, 이는 코로나바이러스-19 대유행 전후에 중독으로 응급의료기관으로 내원한 환자의 빈도 패턴에 통계학적으로 의미 있는 차이가 존재함을 보여준다. 이러한 결과는 코로나바이러스-19 대유행 시기 응급의료기관으로 내원하는 환자 수의 감소를 보고했던 연구결과와 일치하며 중증환자의 내원 감소 및 사회적 거리두기로 인한 외부활동의 감소가 원인이 되었을 것으로 생각된다²⁸⁾. 특히 시계열 분석이 보여주는 명확한 계절적 영향은 외부활동과 밀접한 영향이 있음을 보여준다. 결과적으로, 본 연구의 결과는 비의도적 사고에 대한 빈도 감소에 코로나바이러스-19의 영향이 있음을 보여준다. 그러나 자해/자살의 경우, 코로나의 개입과 추세 향이 통계학적으로 유의하지 않았다. 이는 코로나바이러스-19의 발생이 자해/자살 빈도에 유의미한 영향을 미치지 않았음을 보여준다²⁹⁾. 전체적으로 응급의료기관 내원환자가 감소했지만 자해/자살 환자의 빈도는 감소하지 않았다는 것은 코로나바이러스-19의 영향이 통계학적으로 없다고 해석할 수도 있지만, 상대적으로는 자해/자살 환자의 비율이 증가했음을 나타낸다. 특히 사회적 거리두기의 직접적인 영향을 받았고, 청소년들에게서 우울감과 자살관념이 증가하였다는 보고가 있다^{21,30)}.

본 연구는 몇 가지 한계가 있다. 우선 NEDIS 자료를 바탕으로 한 후향적 관찰연구이고, 손상기전 중독인 환자만을 포함하였으므로, 내원 초기 환자 상태에 대한 정보가 부정확하여 진단명이 수정된 경우 분석에서 제외될 수 있다. 그리고 코로나바이러스-19 환자에 대한 시계열 분석은 2020년까지만 데이터가 있어 2020년의 시작을 기준으로 분석이 이루어졌다. 또한 2015년 3개월 정도 지속되었던 중동호흡기증후군 시기에도 중독 내원환자가 감소하는 패턴을 볼 수 있었지만, 상대적으로 짧은 간격으로 인해 이에 대한 분석을 할 수는 없었다¹⁶⁾. 향후 후속연구로 코로나바이러스-19의 대유행 기간과 사회적 거리두기가 이루어졌던 2020-2023년까지의 데이터를 확보할

수 있다면, 좀 더 세부적으로 시계열 분석 및 전염병의 대유행 시기 중독환자의 내원 특성의 변화를 파악할 수 있을 것으로 기대된다.

결론

2014년부터 2020년까지 중독으로 응급의료기관에 내원한 환자의 일반적 특성을 알아보았다. 중독환자는 의도성에 따라 연령대와 중독 원인물질, 사망률 등이 달라진다. 따라서 향후 중독환자 분석 시에는 의도성에 따른 일반적 특성을 구분하여 연구할 필요가 있다. 또한 2020년 코로나바이러스-19 대유행 기간에 의도적 자해/자살에 대한 시계열 분석결과, 환자 수 감소를 보인 비의도적 사고에 비해 환자 수 감소가 의미 있게 나타나지 않았다.

ORCID

Bongmin Son	https://orcid.org/0009-0003-1902-3253
Nayoon Kang	https://orcid.org/0000-0002-5866-1261
Eunah Han	https://orcid.org/0000-0001-7928-3901
Gina Yu	https://orcid.org/0000-0002-7484-405X
Junho Cho	https://orcid.org/0000-0003-2240-3989
Jaiwoog Ko	https://orcid.org/0000-0001-6275-3292
Taeyoung Kong	https://orcid.org/0000-0002-4182-7245
Sung Phil Chung	https://orcid.org/0000-0002-3074-011X
Minhong Choa	https://orcid.org/0000-0003-0338-994X

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

REFERENCES

- Descamps AK, Vandijck DM, Buylaert WA, Mostin MA, Paepe P. Characteristics and costs in adults with acute poisoning admitted to the emergency department of a university hospital in Belgium. *PLoS One* 2019;14:e0223479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223479>
- Chen CK, Chan YL, Su TH. Incidence of intoxication events and patient outcomes in Taiwan: a nationwide population-based observational study. *PLoS One* 2020;15:e0244438.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244438>
3. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R, et al. 2021 Annual report of the National Poison Data System(c) (NPDS) from America's poison centers: 39th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:1381-643. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2132768>
 4. Aguilon-Leiva JJ, Tejada-Garrido CI, Echaniz-Serrano E, Mir-Ramos E, Torres-Perez AM, Lafuente-Jimenez A, et al. Clinical and sociodemographic profile of acute intoxications in an emergency department: a retrospective cross-sectional study. *Front Public Health* 2022;10:990262. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.990262>
 5. Chrzanowska A, Man N, Darke S, Degenhardt L, Farrell M, Moran L, et al. Unintentional and intentional drug poisoning deaths, Australia, 2012-2016: drug pattern profile and demographic characteristics. *Drug Alcohol Depend* 2021;229(Pt B):109112. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109112>
 6. Verheij C, Rood PP, Deelstra CK, Levendag ML, Koch BC, Polinder S, et al. Emergency department visits due to intoxications in a Dutch university hospital: occurrence, characteristics and health care costs. *PLoS One* 2019;14:e0226029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226029>
 7. Lee H, Choa M, Han E, Ko DR, Ko J, Kong T, et al. Causative substance and time of mortality presented to emergency department following acute poisoning: 2014-2018 National Emergency Department Information System (NEDIS). *J Korean Soc Clin Toxicol* 2021;19:65-71. <https://doi.org/10.22537/jksct.2021.19.2.65>
 8. Khan N, Perez-Nunez R, Shamim N, Khan U, Naseer N, Feroze A, et al. Intentional and unintentional poisoning in Pakistan: a pilot study using the emergency departments surveillance project. *BMC Emerg Med* 2015;15 Suppl 2:S2. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-15-S2-S2>
 9. Kim SJ, Kim H, Park YH, Kang CY, Ro YS, Kim OH. Analysis of the impact of the coronavirus disease epidemic on the emergency medical system in South Korea using the Korean Triage and Acuity Scale. *Yonsei Med J* 2021;62:631-9. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.7.631>
 10. Kee SJ, Cho Y, Kang H, Lim TH, Oh J, Ko BS, et al. Characteristics of poisoning patients visiting emergency departments before and after the COVID-19 pandemic. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2022;20:66-74. <https://doi.org/10.22537/jksct.2022.20.2.66>
 11. Godshall CE, Banach DB. Pandemic preparedness. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:1077-89. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.07.008>
 12. Kotwal SB, Orekondey N, Saradadevi GP, Priyadarshini N, Puppala NV, Bhushan M, et al. Multidimensional futuristic approaches to address the pandemics beyond COVID-19. *Heliyon* 2023;9:e17148. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17148>
 13. Ren H, Ling Y, Cao R, Wang Z, Li Y, Huang T. Early warning of emerging infectious diseases based on multimodal data. *Biosaf Health* 2023 Jun 7 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.bshealth.2023.05.006>
 14. Lee K, Kim KH, Shin DW, Park J, Kim H, Jeon W, et al. Trends in Korean pediatric poisoning patients: retrospective analysis of National Emergency Department Information System. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15:69-78. <https://doi.org/10.22537/jksct.2017.15.2.69>
 15. Kim W, Kim KH, Shin DW, Park J, Kim H, Jeon W, et al. Characteristics of Korean poisoning patients: retrospective analysis by National Emergency Department Information System. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2019;17:108-17. <https://doi.org/10.22537/jksct.2019.17.2.108>
 16. National Emergency Medical Center. Emergency Medical Monitoring System [Internet]. Seoul: National Emergency Medical Center; c2023 [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://dw.nemc.or.kr/nemcMonitoring/mainmgr/Main.do>
 17. Ministry of Health and Welfare. 2022 White Paper on Suicide Prevention [Internet]. Sejong: Ministry of Culture, Sports and Tourism; 2022 [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://www.korea.kr/archive/expDocView.do?docId=40007>
 18. Paek SH, Kim DK, Lee JH, Kwak YH. The impact of Middle East respiratory syndrome outbreak on trends in emergency department utilization patterns. *J Korean Med Sci* 2017;32:1576-80. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.10.1576>
 19. Lee SY, Khang YH, Lim HK. Impact of the 2015 Middle East respiratory syndrome outbreak on emergency care utilization and mortality in South Korea. *Yonsei Med J* 2019;60:796-803. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.8.796>
 20. Chien C, Marriott JL, Ashby K, Ozanne-Smith J. Unintentional ingestion of over the counter medications in children less than 5 years old. *J Paediatr Child Health* 2003;39:264-9. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.00148.x>
 21. Woo HG, Park S, Yon H, Lee SW, Koyanagi A, Jacob L, et al.

- National trends in sadness, suicidality, and COVID-19 pandemic-related risk factors among South Korean adolescents from 2005 to 2021. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2314838. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.14838>
22. Seguin M, Renaud J, Lesage A, Robert M, Turecki G. Youth and young adult suicide: a study of life trajectory. *J Psychiatr Res* 2011;45:863-70. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.05.005>
 23. Rausch C, Laflamme L, Bultmann U, Moller J. Number of medications and adverse drug events by unintentional poisoning among older adults in consideration of inappropriate drug use: a Swedish population-based matched case-control study. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:743-9. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2220-8>
 24. Rietjens SJ, van der Heijden JE, de Lange DW. Poisoning in older adults: characterization of exposures reported to the Dutch Poisons Information Center. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:1240-7. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2116339>
 25. Alvarez Romero MG, Penthala C, Zeller SL, Wilson MP. The impact of coronavirus disease 2019 on US emergency departments. *Psychiatr Clin North Am* 2022;45:81-94. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2021.11.005>
 26. Prados-Ojeda JL, Gordillo-Urbano RM, Carrillo-Perez T, Vazquez-Calvo A, Herrera-Cortes MA, Carreno-Ruiz MA, et al. Suicide presentations to an emergency department pre and during the COVID lockdown, March-May 2020, in Spain. *Arch Suicide Res* 2022;26:1336-48. <https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1887023>
 27. Cai Z, Junus A, Chang Q, Yip PS. The lethality of suicide methods: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;300:121-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.054>
 28. Westgard BC, Morgan MW, Vazquez-Benitez G, Erickson LO, Zwank MD. An analysis of changes in emergency department visits after a state declaration during the time of COVID-19. *Ann Emerg Med* 2020;76:595-601. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.06.019>
 29. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med* 2020;70:124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>
 30. Farah R, Rege SV, Cole RJ, Holstege CP. Suspected Suicide attempts by self-poisoning among persons aged 10-19 years during the COVID-19 pandemic: United States, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:426-30. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7216a3>

Appendix

Appendix 1. Description of variables

No.	변수명	레이블	변수 설명
1	PTMIGUCD	Region (C): 지역	응급실 내원환자의 현재 거주지 시군구 코드
2	PTMIINDT	Date: 내원일자	환자가 응급실에 도착한 일시
3	PTMIINTM	Time: 내원시간	
4	PTMIBRDT	Age (N)	5세 단위, 1세 미만 구분
5	PTMISEXX	Sex (C)	응급실 내원환자의 성별
6	PTMIAKDT	Date_Onset: 발병일자	주증상이 발생한 손상 및 증상의 발현일시
7	PTMIAKTM	Time_Onset: 발병시간	
8	PTMIDGKD	Disease-Trauma (C): 질병 여부	환자가 응급실에 내원한 사유 - 질병 외(2): 질병이 아닌 손상 등으로 내원한 경우이며 의도성 여부와 손상기전까지 값이 존재
9	PTMIARCF	Intention (C): 의도성	손상 발생원인에 대한 의도성 여부로 질병 여부가 질병 외(2)인 경우에만 해당 - 비의도적 사고(1): 우발적 사고, 불의의 사고 등 - 자해/자살(2): 의도적 자해, 자살, 자살 시도 실패 등 - 폭력/타살(3): 사람 간의 폭력, 사람에게 주먹으로 맞음, 성폭력, 둔기로 맞음 등 - 기타(8): (1)-(3)에 해당되지 않는 경우
10	PTMIARCS	Injury_Vector (70-Poisoning) (C): 손상기전	손상이 발생한 기전으로 질병 여부가 질병 외(2)인 경우에만 해당 - 중독(70): 고체, 액체, 기체에 의한 중독, 유독성 동식물(가시)에 의한 접촉 및 섭취, 가스에 의한 질식, 독성이 있는 동물에 의한 교상 혹은 접촉 등
11	PTMIINMN	Transport (C): 내원수단	응급의료기관에 내원 시 이용한 주된 이동수단을 말함
12	PTMIMNSY	Chief_Complaint-1 (UMLS-code)	환자의 주요 호소증상-1 - 주증상은 응급실 기록의 주증상에 기록하며 이를 주요한 순서대로 입력됨
13	PTMISYM2	Chief_Complaint-2 (UMLS-code)	환자의 주요 호소증상-2
14	PTMIRESP	AVPU (C): 의식	응급실에 내원한 환자의 처음 상태로 각성도, 자기인식과 환경신호에 대한 반응 또는 감각 자극으로 측정
15	PTMIHIBP	SBP (N): 수축기 혈압	응급실에서 처음(initial) 측정된 활력징후
16	PTMILOBP	DBP (N): 이완기 혈압	
17	PTMIPULS	PR (N): 분당 호흡 수	
18	PTMIBRTH	RR (N): 분당 호흡 수	
19	PTMIBDHT	BT (N): 체온	
20	PTMIVOXS	SPO ₂ 산소포화도(%) (N)	
21	PTMIKTS1	중증도분류 1st (C)	응급실 내원 시 중증도 분류지침을 이용하여 처음(initial)으로 시행한 중증도 분류결과 Level 1: resuscitation 소생 Level 2: emergency 긴급 Level 3: urgency 응급 Level 4: less urgency 준응급 Level 5: nonurgency 비응급
22	PTMIEMRT	응급진료결과(C)	응급실 진료 후 귀가, 전원 및 입원 등의 결과를 말함 [사망 2014-2015] 42: 사망 상태로 내원하였으나 보호자 요구, 의료진 판단에 의한 CPR 실시하지 않은 상태 (DNR 포함) 43: 사망 상태 CPR 실시하였지만 사망 44: 환자 내원 시 활력징후가 있어 CPR 실시하였으나 사망 [사망 2016-] 41: 검안(의사가 사체에 대해 사망의 원인, 시간, 장소 등을 의학적으로 확인하는 일)이 필요한 상태의 사망 42: 심정지(병원 전단계) 상태로 내원하였으나 보호자 요구, 의료진 판단에 의해 CPR 실시하지 않은 상태로 사망 선언된 경우 43: 심정지(병원 전단계) 상태로 내원하여 CPR 실시했지만 사망 선언된 경우 44: 환자 내원 시 생존 상태이며 CPR 실시했지만 사망 선언된 경우 45: 환자 내원 시 생존 상태이며 CPR 실시하지 않은 상태로 사망 선언된 경우

(Continued on next page)

Appendix 1. Continued

No.	변수명	레이블	변수 설명
23	PTMIHSRT	입원경로(C)	응급진료결과가 입원(30번대)인 환자의 최초 입원장소
24	PTMIDEPT	주진료과(C)	응급실 진료에서 주로 진료를 담당한 과로서 퇴실 또는 입/퇴원 결정을 내린 과
25	PTMIOTDT	퇴실일자	응급실 진료 후 귀가든 입원이든 실제로 환자가 응급실을 떠난 일시
26	PTMIOTTM	퇴실시간	
27	DGOTDIAG	퇴실진단코드	응급실 퇴실 시 진단코드
28	DGOTDGGB	퇴실진단 구분	1: 주진단, 2: 부진단, 3: 의증
29	PTMIHSDT	입원일자	해당 의료기관 응급실 진료 후 환자가 실제로 병동에 입원한 일시
30	PTMIHSTM	입원시간	
31	PTMIDCRT	입원 후 결과(C)	1: 정상퇴원: 의사의 퇴원지시가 있어서 퇴원한 경우 2: 자의퇴원: 환자 또는 보호자가 원해서 퇴원한 경우 3: 전원: 여러 가지 사유로 다른 의료기관으로 이동한 경우 4: 사망: 환자가 사망하여 퇴원한 경우 5: 탈원: 정상적인 퇴원수속절차를 받지 않고 병원을 떠난 경우 6: 가망 없는 퇴원: hopeless discharge 8: 기타
32	PTMIDCDT	퇴원일자	응급실을 경유하여 입원한 환자의 퇴원한 일시
33	PTMIDCM	퇴원시간	
34	DGCDIAG	퇴원진단코드(KOCD)	응급실을 경유하여 입원한 환자의 퇴원 시의 모든 진단코드 한국표준질병·사인분류(통계청 최신 버전) → 완전코드로 분류(최대 6자리까지) - 2016년부터는 KCD-7 완전코드 사용
35	DGCDGGH	퇴원진단 주진단 여부(C)	1: 주진단, 2: 부진단, 3: 의증

CPR: cardiopulmonary resuscitation, DNR: do not resuscitate, KCD-7: Korea Classification of Disease 7th edition.

코로나바이러스감염증-19 대유행 이후 응급실로 내원한 급성 일산화탄소 중독 환자의 특성 변화

심준보¹, 안태규¹, 김현²

¹인하대학교 의과대학 응급의학교실, ²연세대학교 원주의과대학 응급의학교실

Changes in the characteristics of acute carbon monoxide poisoning patients who visited the emergency department during the COVID-19 pandemic

Jun bo Sim, M.D.¹, Tae kyu Ahn, M.D.¹, Hyun Kim, M.D., Ph.D.²

¹Department of Emergency Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, ²Department of Emergency Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Received: June 5, 2023

Revised: June 17, 2023

Accepted: August 23, 2023

Corresponding author:

Tae Kyu Ahn

Department of Emergency
Medicine, Inha University School
of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-
gu, Incheon 22332, Korea
Tel: +82-32-890-2302
Fax: +82-32-890-2588
E-mail: tkahn0115@inhauh.com

Purpose: This study investigated the differences between patients with acute carbon monoxide (CO) poisoning who visited the emergency department (ED) before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

Methods: This was a single-center retrospective observational study. Patients with CO poisoning who visited the ED during the period from February 2020 to January 2023 were classified as the COVID-19 pandemic group, and those from February 2019 to January 2020 were classified as the non-pandemic group. Patients' medical records were reviewed, their demographic and clinical characteristics were compared, and the length of stay in ED was checked. The time from admission to the ED to the start of hyperbaric oxygenation (HBO) was defined as the door-to-HBO time, and this parameter was compared between both groups.

Results: In total, 672 patients were included in this study. The proportion of intentional poisoning was significantly higher in the COVID-19 pandemic group than in the non-pandemic group ($p=0.028$). The proportion of intentional poisoning significantly increased in the 20- to 29-year-old age group during the COVID-19 pandemic ($p<0.001$). In addition, it took longer to initiate HBO in the COVID-19 pandemic group than in the non-pandemic group ($p=0.001$).

Conclusion: These findings suggest that pandemics of infectious diseases, such as COVID-19, increase the proportion of intentional CO poisoning, and it may take longer to initiate HBO after visiting the ED. Efforts will be needed to decrease intentional CO poisoning and length of stay in ED.

Keywords: COVID-19, Carbon monoxide poisoning, Hyperbaric oxygenation

서론

코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19,

코로나-19)는 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 감염에 의해 발생하는 호흡기 전염성 질환으로 세계적인 대유행을 일으켰으며, 국제 보건의료에 많은 영향을 미쳤다¹⁾.

몇몇 선행연구에서는 코로나-19 대유행으로 인한 여러 질환 및 손상에 대한 영향을 조사한 바 있으며, 그 중에는 약물 중독을 포함한 중독성 손상에 대한 영향도 있었다²⁻⁶⁾.

중독성 손상에 대한 영향은 비의도적인 중독에 대한 영향과 의도적인 중독에 대한 영향 모두에서 다양하게 나타났으며, 국내의 한 선행연구에서는 의도적인 약물 중독의 비율이 약 4.4% 증가한 결과를 보였다³⁻⁵⁾. 또한 몇몇 문헌에서는 코로나-19 대유행에 따른 경제적 문제와 사회적 거리두기 등으로 인해 다양한 스트레스가 결합하여 자살을 증가로 이어질 수 있음을 우려한 바 있다^{7,8)}.

일산화탄소는 무색, 무취의 기체로 폐를 통해 인체 내로 흡입되며, 저산소증과 심근 허혈을 비롯한 다양한 기전을 통해 중독반응을 일으킨다^{9,10)}. 일산화탄소 중독은 의식장애, 심근 손상, 젖산증과 같은 즉각적인 문제를 일으키기도 하고, 급성기 이후 지연성 신경학적 후유증(delayed neurological sequelae)을 일으킬 수 있어 적절한 치료가 필요하다⁹⁾. 국내의 한 선행연구 결과, 일산화탄소 중독은 대한민국의 인구 만 명당 8.64명의 유병률을 보였으며, 2010년부터 10년간 점차 증가해 왔다¹¹⁾.

앞서 언급한 코로나-19 대유행의 영향을 조사한 선행연구들을 비추어 보면, 급성 일산화탄소 중독 또한 코로나-19 대유행의 영향을 받았을 것이라 생각된다. 또한 앞서 언급한 선행연구 결과 의도적인 약물 중독의 비율이 증가하였음을 비추어 볼 때, 의도적인 일산화탄소 중독 비율의 증가도 살펴볼 필요가 있다. 그러나 아직 급성 일산화탄소 중독 환자만을 대상으로 하여 코로나-19 대유행 전후의 임상적 차이에 대해 살펴본 국내 연구는 없다.

이에 저자들은 응급실로 내원한 급성 일산화탄소 중독 환자들을 대상으로 코로나-19 유행 전후의 임상양상을 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상 환자

본 연구는 의무기록 검토를 통한 후향적 관찰연구로, 인하대학교 의과대학 부속병원에서 진행되었다. 해당 병원은 연간 약 65,000명이 응급의료센터로 내원하는 일개 권역응급의료센터로, 1인용 고압산소치료(hyperbaric oxygen treatment) 챔버와 함께 2019년부터 다인용 고압산소치료 챔버를 운용하여 중증 환자에게도 치료를 시행하고 있다. 대한민국은 2020년 1월 20일에 첫 코로나-19 확진자가 발생하여, 본격적인 대유행의 영향에 접어들었다¹²⁾. 이에 우리는 2020년 2월부터 2023년 1월까지 응급실로 내원한 급성 일산화탄소 중독 환자들을 대유행군으로 분류하였으며, 2019년 2월부터 2020년 1월까지 내원한 급성 일산화탄소 중독 환자들을 비유행군으로 분류하여 두 군을 비교하였다. 본 연구는 연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받아 진행하였으며(IRB no., 2023-

05-027), 후향적 관찰연구로 연구대상자 동의 면제를 승인받았다.

2. 자료 수집

대상 환자들의 전자의무기록을 검토하여 인구학적 특성 및 임상적 특성을 조사하였다. 내원 당시의 응급실 입실기록을 통해, 내원 수단, 한국형 응급환자 분류도구(Korean Triage and Acuity Scale, KTAS) 등급, 타병원에서의 전입 여부, 내원 당시의 의식상태, 내원 당시의 활력징후를 확인하였다. KTAS 등급은 중증도에 따라 1-5등급으로 나누었다¹³⁾. 또한 환자의 진술내용을 통해 급성 일산화탄소 중독의 의도성 여부, 약물 동반 복용 여부 및 음주 여부를 확인하였으며, 의무기록상 환자의 진술내용을 확인할 수 없는 경우에는 보호자의 진술내용을 적용하였다. 또한 코로나-19 대유행 전후로 대상 환자들의 연령 및 성별에 따른 의도적인 일산화탄소 중독의 비율이 차이가 있는지 관찰하였으며 비유행군과 대유행군 간의 차이를 비교하였다. 두 군 간의 임상적 비교를 위해 내원 당시 혈액검사상 동맥혈 산소분압(partial pressure of oxygen, PaO₂), 동맥혈 이산화탄소 분압(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂), 중탄산염(HCO₃⁻), 젖산(lactic acid), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈청 크레아티닌(serum creatinine), 크레아틴 키나아제(creatin kinase, CK), 크레아틴 키나아제-MB(creatin kinase-MB, CK-MB), 트로포닌(troponin) 수치를 확인하였다. 트로포닌 수치는 트로포닌-I(troponin-I)와 트로포닌-T(troponin-T)를 혼용하여 검사하였기에, 각각 본원의 정상 상한치(트로포닌-I: 0.16 ng/mL, 트로포닌-T: 14 pg/mL)와 비교하여 상승하였는지 여부를 적용하였다. 또한 응급실 치료결과, 응급실 재실시간을 확인하였으며, 응급실 치료결과는 퇴원, 자의 퇴원, 일반병실 입원, 중환자실 입원, 타병원으로 전원, 응급실 내 사망으로 분류하였다. 환자의 중증도와 합병증 여부를 관찰하기 위해 재원기간 중 승압제 사용 여부, 인공호흡기 적용 여부, 폐렴, 횡문근융해증, 급성 신손상(acute kidney injury) 발생 여부와 병원 내 사망률을 확인하였다. 폐렴은 임상적 소견(발열, 화농성 분비물)과 함께 영상검사상 폐 침윤소견이 확인된 경우로 정의하였다¹⁴⁾. 횡문근융해증은 CK 수치가 1,000 U/L 이상 상승한 경우로 정의하였고, 급성 신손상은 48시간 이내에 혈청 크레아티닌(serum creatinine) 수치가 0.3 mg/dL 이상 증가한 경우 혹은 기존 수치에서 1.5배 이상 증가한 경우로 정의하였다^{15,16)}.

본원은 응급실로 내원한 모든 급성 일산화탄소 중독 환자에게 비재호흡 마스크를 통한 정상압의 100% 산소요법을 적용하며, 임상증상 및 검사결과를 확인하여 고압산소치료의 적용중에 해당되는 경우에는 고압산소치료(2.8기압 120분)를 적용하고 있다. 본원의 고압산소치료 적응증은 (1) 일산화탄소혈색소(carboxyhemoglobin) 수치 25% 이상, (2) 경련 혹은 의식변화, (3) 트로포닌 수치 상승, (4) 심전도상 연속된 두 개 이상의 ST 분절의 변화(1 mm 이상, V2-3는 2

mm 이상)로 정하고 있다. 이에 따라 급성 일산화탄소 중독으로 응급의료센터 내원 후 고압산소치료를 시행한 경우와 시행하지 않은 경우를 확인하였고, 해당되는 적응증을 조사하였다. 두 가지 이상의 적응증이 해당되는 경우는 다중 선택을 허용하였다. 또한 고압산소치료를 시작하기까지 소요된 시간을 비교하고자 응급의료센터 내원 시간과 고압산소치료를 시작한 시간을 검토하였으며, 2시간의 차를 계산하여 응급실 내원부터 고압산소치료까지의 시간(door-to-hyperbaric oxygenation time, door-to-HBO time)을 구하였다.

3. 연구기관의 특징

본원의 응급실은 총 9개의 격리실을 구비하고 있으며, 코로나-19 대유행 이후 응급실로 내원한 환자들 중 발열, 호흡기 증상과 같은 코로나-19 의심증상이 있거나 역학적 연관성이 있는 환자의 경우에는 격리실에서 진료를 시행하였다. 또한 의식기능 저하 등의 문제로 인해 역학적 연관성을 확인할 수 없는 경우에도 코로나-19 의심환자에 준해 격리실에서 진료를 시행하였다. 입실 가능한 격리실이 없는 경우에는 구급차 혹은 선별진료소에서 대기 후 입실 가능할 때 입실하였으며, 상태가 위중하여 대기할 수 없는 경우에는 중증 진료구역에서 코호트 격리하여 진료를 시행하였다. 이와 같이 격리 진료를 시행하는 경우에는 모든 의료진이 개인 보호구 6종(KF 94 등급의 마스크, 일회용 가운, 안면 보호구, 모자, 덧신, 장갑)을 착용하고 진료를 하였다.

고압산소치료의 경우, 응급실 내원 당일의 첫 치료는 챔버 내에 다른 환자와 동시에 들어가지 않고, 기관삽관 및 인공호흡기가 적용된 환자의 경우엔 다인용 챔버 내에 비치된 전용 인공호흡기를 사용하고 시행하였다. 또한 치료 종료 후 환기와 소독을 시행하기 때문에, 챔버를 통한 감염전파의 위험성이 낮다고 판단하였다. 이에 따라 코로나-19 대유행 시기에도, 급성 일산화탄소 중독으로 내원한 환자들 중 고압산소요법의 적응증이 되는 경우에는 코로나-19 핵산증폭검사(polymerase chain reaction, PCR) 결과를 기다리지 않고, 기존과 같이 고압산소요법을 시행하였다.

4. 통계 분석

포함된 변수들 중 명목형 변수에 대해서는 Pearson’s chi-square test를 통해 분석하고 빈도와 백분율로 표현하였다. 연속형 변수들은 Shapiro-Wilk 정규성 검정을 시행하여, 정규분포를 따르는 변수는 Student *t*-test를 시행하였고, 평균과 표준편차로 표현하였다. 정규성 검정상 정규분포를 따르지 않는 변수는 Mann-Whitney *U* test를 시행하였고, 중앙값과 사분위로 표현하였다. 분석결과 *p*-value가 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 데이터 분석은 IBM SPSS statistics ver. 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

결과

연구기간에 총 732명의 환자가 일산화탄소 중독으로 응급실에 내원하였다. 이 중 급성 일산화탄소 중독이 아닌 지연성 신경학적 후유증으로 내원한 5명과 의무기록이 불충분한 55명을 제외하고, 총 672명이 연구대상에 포함되었다. 이 중 비유행군에는 171명, 대유행군에는 501명이 각각 속하였다(Fig. 1).

1. 인구학적 및 임상적 특성

비유행군과 대유행군 사이의 인구학적 특성 및 임상적 특성을 비교하였다(Table 1). 연령, 성별, 내원수단, KTAS 등급, 전입 환자 비율에서 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이점은 관찰되지 않았다. 비유행군과 대유행군 간의 의도성을 비교한 결과, 의도적인 중독의 비율이 대유행군(63.3%)에서 비유행군(53.8%)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(*p*=0.028). 동반된 약물 중독 여부와 음주 동반 여부, 내원 당시 의식 상태 및 활력징후는 두 군 간의 유의한 통계적 차이를 보이지 않았다.

2. 연령 및 성별 그룹별 의도적인 중독의 비율

연령과 성별에 따라 대상환자를 나누어 의도적인 중독의 비율을 비교해 보았다(Table 2). 그 결과, 20-29세의 연령층 그룹의 의도적인 중독 비율이 비유행군과 대유행군 각각 39.6%와 73.3%로, 대유행군의 비율이 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였다(*p*<0.001). 성별 그룹별 의도적인 중독의 비율을 비교한 결과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 임상적 결과

두 군 간의 임상적 결과 비교는 Table 3에 기술되었다. 내원 당시 측

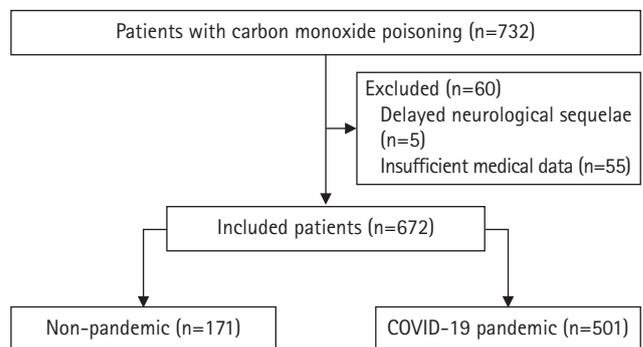


Fig. 1. Diagram of included patients in this study. COVID-19: coronavirus 2019.

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics between the two groups

Characteristic	Non-pandemic (n=171)	COVID-19 pandemic (n=501)	p-value
Age (yr)	41.0±16.6	41.9±16.7	1.000
Sex			0.482
Male	102 (59.6)	314 (62.7)	
Female	69 (40.4)	187 (37.3)	
Means of visit			0.232
119 ambulances	90 (52.6)	301 (60.1)	
Other ambulances	29 (17.0)	73 (14.6)	
On foot	52 (30.4)	127 (25.3)	
KTAS			0.264
1	8 (4.7)	14 (2.8)	
2	18 (10.5)	78 (15.6)	
3	142 (83.0)	398 (79.4)	
4	3 (1.8)	11 (2.2)	
Transfer-in	53 (31.0)	127 (25.3)	0.150
Intentional poisoning	92 (53.8)	317 (63.3)	0.028*
Drug intoxication	27 (15.8)	86 (17.2)	0.678
Alcohol co-ingestion	62 (36.3)	159 (31.7)	0.277
Mental status			0.457
Alert	120 (70.2)	320 (63.9)	
Verbal	27 (15.8)	96 (19.2)	
Painful	20 (11.7)	75 (15.0)	
Unresponsive	4 (2.3)	10 (2.0)	
Vital sign			
Systolic blood pressure (mm Hg)	129.8±25.0	131.9±25.5	0.366
Diastolic blood pressure (mm Hg)	78.1±16.8	80.8±18.4	0.091
Heart rate (beats per minute)	92.6±20.7	93.5±20.1	0.621
Respiratory rate (breaths per minute)	19.9±3.7	19.7±3.1	0.493
Body temperature (°C)	36.8±0.6	36.6±0.6	0.160

Values are presented as mean±standard deviation for continuous variables or number (%) for categorical variables.

COVID-19: coronavirus disease 2019, KTAS: Korean Triage and Acuity Scale.

* $p < 0.05$.

정한 혈액검사 결과, 대유행군의 PaCO₂가 비유행군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였으며($p = 0.006$), 그 외 일산화탄소 혈색소, PaO₂, 중탄산염, 젖산염, BUN, 혈청 크레아티닌, CK, CK-MB 수치와 트로포닌 수치 상승 여부는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 간의 고압산소치료 적용 여부와 응급실 진료결과는 통계적 차이를 보이지 않았으나, 응급실 재실시간은 비유행군에 비해 대유행군에서 증가된 결과를 보였다($p = 0.001$). 입원 환자의 재원기간, 중환자실 입원기간, 재원기간 중 승압제 및 인공호흡기 적용 여부, 폐렴, 횡문근용해증, 급성 신손상 발생 여부와, 병원 내 사망률은 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

4. 고압산소치료를 시행한 환자에서 두 군 간의 비교

대상 환자들 중 고압산소치료를 시행한 439명을 대상으로 비유행군과 대유행군을 비교하였다(Table 4). 그 결과 고압산소치료의 적용증

과 의도적인 중독의 비율, 입원환자의 재원기간, 중환자실 입원기간, 승압제와 인공호흡기 사용 여부, 폐렴, 횡문근용해증, 급성 신손상 발생 여부, 병원 내 사망률은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, door-to-HBO time이 대유행군에서 비유행군에 비해 유의하게 증가하였으며($p = 0.001$), 응급실 재실시간 또한 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$).

고찰

본 연구는 급성 일산화탄소 중독으로 응급실에 내원한 환자들을 대상으로 하여, 코로나-19 대유행 전후의 차이와 변화를 비교해 본 연구이다. 본 연구결과, 연령, 성별 등의 인구학적 특성의 차이는 관찰되지 않았으나, 코로나-19 대유행 이후 의도적인 일산화탄소 중독 환자의 비율이 유의하게 증가하였다. 연령 및 성별에 따라 대상환자를 나누어 비교한 결과, 20-29세 연령층 그룹의 의도적인 중독 비율

Table 2. Proportion of intentional poisoning by age and sex group

	Non-pandemic	COVID-19 pandemic	p-value
Age group (yr)			
<20	3 (37.5)	10 (43.5)	0.768
20-29	19 (39.6)	88 (73.3)	<0.001*
30-39	25 (69.4)	78 (69.6)	0.982
40-49	17 (73.9)	60 (72.3)	0.877
50-59	21 (63.6)	45 (67.2)	0.726
60-69	6 (40.0)	26 (38.2)	0.899
>70	1 (12.5)	10 (35.7)	0.209
Sex group			
Male	56 (54.9)	202 (64.3)	0.088
Female	36 (52.2)	115 (61.5)	0.178

Values are presented as number (%).

COVID-19: coronavirus disease 2019.

*p<0.05.

Table 3. Comparison of clinical findings and outcomes between the two groups

Variable	Non-pandemic (n=171)	COVID-19 pandemic (n=501)	p-value
Carboxyhemoglobin (%)	11.1 (IQR, 23.2)	9.9 (IQR, 19.8)	0.146
PaO ₂ (mm Hg)	214.0 (IQR, 208.7)	171.0 (IQR, 208.1)	0.091
PaCO ₂ (mm Hg)	37.5 (IQR, 7.8)	38.9 (IQR, 7.0)	0.006*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24.1 (IQR, 4.7)	24.3 (IQR, 4.2)	0.500
Lactic acid (mmol/L)	2.0 (IQR, 2.3)	1.9 (IQR, 2.4)	0.662
BUN (mg/dL)	12.0 (IQR, 5.6)	12.3 (IQR, 5.5)	0.517
Serum creatinine (mg/dL)	0.8 (IQR, 0.3)	0.8 (IQR, 0.3)	0.216
Creatine kinase (U/L)	114.0 (IQR, 113.0)	117.0 (IQR, 152.5)	0.102
Creatine kinase-MB (ng/mL)	1.5 (IQR, 2.2)	1.7 (IQR, 2.6)	0.451
Troponin elevation [†]	23 (13.5)	82 (16.4)	0.443
Hyperbaric oxygenation	104 (60.8)	335 (66.9)	0.151
Outcome of ED			0.323
Discharge	48 (28.1)	173 (34.5)	
Discharge against medical advice	15 (8.8)	49 (9.8)	
Admission to ward	76 (44.4)	193 (38.5)	
Admission to ICU	25 (14.6)	76 (15.2)	
Transfer-out	6 (3.5)	7 (1.4)	
Death in ED	1 (0.6)	3 (0.6)	
Length of stay in ED (min)	262.0 (IQR, 180.0)	307.0 (IQR, 233.0)	0.001*
Hospital day (day) [‡]	6.0 (IQR, 4.0)	5.0 (IQR, 6.0)	0.522
Duration of ICU stay (day) [§]	3.0 (IQR, 6.0)	4.0 (IQR, 6.0)	0.523
Medical support			
Vasoactive agents	8 (4.7)	30 (6.0)	0.522
Mechanical ventilation	11 (6.4)	44 (8.8)	0.333
Complication			
Pneumonia	28 (16.4)	63 (12.6)	0.210
Rhabdomyolysis	19 (11.1)	80 (16.0)	0.122
Acute kidney injury	16 (9.4)	34 (6.8)	0.269
In-hospital mortality	3 (1.8)	11 (2.2)	0.727

Values are presented as median (IQR) for continuous variables or number (%) for categorical variables.

COVID-19: coronavirus disease 2019, IQR: interquartile range, PaO₂: partial pressure of oxygen, PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide, BUN: blood urea nitrogen, ED: emergency department, ICU: intensive care unit.

*p<0.05. [†]Cases in which troponin levels are higher than upper normal limit (troponin-I: 0.16 ng/mL, troponin-T: 14 pg/mL). [‡]Including only hospitalized patients. [§]Including only patients admitted to the intensive care unit.

Table 4. Comparison of characteristics among patients receiving Hyperbaric oxygenation

Variable	Non-pandemic (n=104)	COVID-19 pandemic (n=335)	p-value
Indication			
Carboxyhemoglobin $\geq 25\%$	47 (45.2)	127 (37.9)	0.185
Seizure or mental change	39 (37.5)	154 (46.0)	0.128
Troponin elevation	23 (22.1)	82 (24.5)	0.622
ST change on EKG	26 (25.0)	87 (26.0)	0.843
Intentional poisoning	76 (73.1)	259 (77.3)	0.375
Hospital day (day) [†]	6.0 (IQR, 3.0)	5.0 (IQR, 7.0)	0.772
Duration of ICU stay (day) [‡]	2.5 (IQR, 4.0)	4.0 (IQR, 6.0)	0.814
Medical support			
Vasoactive agent	6 (5.8)	23 (6.9)	0.694
Mechanical ventilation	7 (6.7)	36 (10.7)	0.229
Complication			
Pneumonia	23 (22.1)	57 (17.0)	0.239
Rhabdomyolysis	17 (16.3)	69 (20.6)	0.340
Acute kidney injury	10 (9.6)	31 (9.3)	0.912
In-hospital mortality	1 (1.0)	6 (1.8)	0.555
Door to HBO time (min)	82.5 (IQR, 97.5)	107.0 (IQR, 92.0)	0.001*
Length of stay in ED (min)	304.0 (IQR, 172.0)	362.0 (IQR, 247.0)	<0.001*

Values are presented as number (%) for categorical variables or median (IQR) for continuous variables.

COVID-19: coronavirus disease 2019, IQR: interquartile range, EKG: electrocardiogram, ICU: intensive care unit, HBO: hyperbaric oxygenation, ED: emergency department.

* $p < 0.05$. [†]Including only hospitalized patients. [‡]Including only patients admitted to the intensive care unit.

이 유의하게 증가했음을 확인하였다. 또한 코로나-19 대유행 이후 급성 일산화탄소 중독 환자에게 고압산소치료를 적용하였던 경우, door-to-HBO time이 상대적으로 오래 걸렸으며, 응급실 재실시간 또한 증가하였다.

본 연구에 앞서서 일산화탄소 중독 환자를 대상으로 하여 코로나-19 대유행 전후의 차이를 비교한 선행연구가 있었다. Prost 등⁶⁾은 2019년 4월부터 2021년 3월까지 일산화탄소 중독으로 고압산소치료를 받은 환자를 대상으로 하여 일산화탄소 중독의 원인을 비교한 연구결과를 발표한 바 있다. 그 결과 코로나-19 대유행 이후로 고압산소치료를 시행한 일산화탄소 중독 환자의 절대수가 감소하였으며, 물담배 흡연, 가스 난로, 주택 화재로 인한 일산화탄소 중독의 비율은 감소한 반면, 바비큐, 석탄 난로, 그리고 자살시도로 인한 일산화탄소 중독의 비율은 증가하였다. 이 중 자살시도로 인한 일산화탄소 중독의 비율은 코로나-19 대유행 이전 12.2%에서 코로나-19 대유행 이후 15.8%로 증가하였다. 이러한 변화에 대한 원인으로, 코로나-19 대유행으로 인한 실내활동의 증가를 들었으며, 인구의 정신건강에 대해 불안 및 우울과 같은 부정적 영향을 미쳤다는 증거로 보았다. 이 선행연구는 고압산소요법을 시행한 일산화탄소 중독 환자만을 대상으로 하였으며, 일산화탄소 중독의 원인에 대한 분석만을 하였다는 점에서 우리의 연구와는 차이가 있다. 하지만 자살시도로 인한 일산화탄소 중독의 비율이 증가를 보였다는 점에서는 본 연구와 같은 맥락의 결과를 보였다.

Zalsman 등⁸⁾은 코로나-19 대유행에 따라서 자살 위험요인과 사

회적 변화가 결합하여 자살률 증가로 이어질 수 있음을 발표하였고, 특히 사회적으로 고립된 노인과, 정신적으로 미성숙하고 취약한 아동, 청소년의 위험성이 높다고 언급한 바 있다. 실제로, 중독 환자를 대상으로 코로나-19 대유행 전후 변화를 조사한 몇몇 선행연구에서는 의도적인 중독 환자의 비율이 증가하였음을 나타낸 바 있었고, 이는 젊은 세대에서 더욱 뚜렷하게 나타났다^{5,17,18)}. Park 등¹⁷⁾의 연구에서는, 코로나-19 대유행 이후 응급센터를 방문하는 소아청소년 중독 환자의 발생률이 증가하였으며, 특히 청소년기의 의도적인 중독 환자가 증가했음을 나타낸 바 있다. 이는 마스크 착용의 일상화, 사회적 거리두기, 휴교, 원격교육 등의 방역정책으로 인해 아동, 청소년의 생활패턴에 적지 않은 영향을 주었기 때문으로 생각된다¹⁷⁾. 또한 Kee 등⁵⁾은 국가응급환자진료정보망(National Emergency Department Information System)의 전국 데이터를 이용하여, 코로나-19 대유행 이후 20대 연령과 여성, 그리고 의도적인 중독 환자의 비율의 증가하였음을 밝혀낸 바 있다. 본 연구결과에서도 응급실로 내원한 급성 일산화탄소 중독 환자들 중 의도적인 중독의 비율이 높다는 것은 이와 같은 맥락으로 해석할 수 있다. 그러나 연령에 따른 의도적인 일산화탄소 중독의 비율을 살펴본 결과에서 20-29세의 연령층의 증가를 보였으며, 앞서 언급한 선행연구 결과와는 달리 20세 미만의 아동, 청소년기의 연령층에서는 코로나-19 대유행 전후로 의도적인 중독의 비율의 증가를 관찰할 수 없었다. 또한 성별에 따른 의도적인 중독의 비율을 비교하였을 때, 남녀 간의 유의한 차이를 보이지 않아, 코로나-19 대유행 시기에 여성 자살시도자의 비율이 높

았다는 국내의 한 선행연구와는 상이한 결과를 보였다¹⁹. 이와 같이 연령, 성별에 따른 의도적인 중독의 비율이 선행연구들과 다른 결과를 보인 것에는 자살 시도 수단에 따른 영향이 있을 것이라 생각된다. 의도적인 급성 일산화탄소 중독은 번개탄 혹은 연탄 등의 발화용 숯을 이용한 시도가 대다수로, 국내외 선행연구를 살펴보면 이러한 수단이 자살 시도로 사용되는 것은 20대 미만의 연령층에서는 상대적으로 경미한 비율을 보였으며, 여성보다는 남성의 비율이 높음을 확인할 수 있다²⁰⁻²². 본 연구는 급성 일산화탄소 중독 환자만을 대상으로 하였기에, 특정 자살 시도 수단만을 조사했다는 점에 따라 선행연구들과 다른 결과를 나타낸 것으로 생각된다. 코로나-19 대유행은 코로나-19 감염에 대한 우려와 더불어 경제적 어려움과 미래에 대한 불확실성, 사회적 거리두기에 따른 고립, 외로움 등의 다양한 스트레스를 야기하며, 특히 젊은 세대에게 더욱 큰 부정적 영향을 미치는 것으로 생각된다^{5,7,17-19}. 이에 따라 일산화탄소 중독에서 20-29세의 연령층의 의도적인 중독 비율이 증가하는 결과를 관찰할 수 있었다.

응급실 재실시간은 응급실 과밀화와 밀접하게 관련된 요인으로, 환자의 예후에도 영향을 끼칠 수 있다^{23,24}. 코로나-19 대유행 이후 응급실 재실시간의 변화에 대한 여러 연구가 있어왔다. Sung 등²⁵의 연구에서는 응급실로 내원한 급성 심근경색 환자들의 재실시간이 코로나-19 대유행 이후 감소하였음을 발표하였다. 이는 코로나-19 대유행 이후 응급실 내원 환자 수의 전반적인 감소에 따라 신속한 치료와 입원이 가능하였음을 원인으로 생각하였다. 반면, Ha 등²³의 연구에서는 코로나-19 대유행 이후 중증 폐렴환자의 응급실 재실시간이 증가하였음을 보고한 바 있다. 이는 궁극적으로 중증 폐렴환자의 사망률 증가와 연관이 있었으며, 재실시간 증가의 주요 원인으로 격리 중환자실의 부족을 고려하였다. 중증 폐렴의 경우, 코로나-19 감염증의 가능성을 고려하여 격리 중환자실의 유무에 따라 응급실 재실시간이 크게 좌우됨을 고려할 때, 이 두 선행연구가 상반된 결과를 나타낸 것은 대상 환자군의 차이로 인한 것으로 생각된다. 본 연구에서, 급성 일산화탄소 중독 환자의 응급실 재실시간은 코로나-19 대유행 이후 유의하게 증가하였다. 또한 door-to-HBO time도 코로나-19 대유행 이후 유의하게 증가한 결과를 나타내었다. 앞서 언급하였듯, 본원에서는 코로나-19 유행 후에도 코로나-19 PCR 검사결과를 기다리지 않고 기존과 같은 절차로 고압산소요법을 진행하였음을 감안할 때, 이는 다소 예상 밖의 결과이다. 이에 대한 원인으로서는 코로나-19 대유행 이후 응급실을 비롯한 의료시설의 운영에 여러 변화가 있었기 때문으로 생각된다²⁶. 코로나-19 대유행 이후 의심증상 환자를 격리 진료하기 위한 여러 노력들과 어려움이 있었으며, 의료진 개개인 또한 개인보호구를 착용하고 진료를 시행하였다^{27,28}. 이는 코로나-19의 전파를 예방하기 위한 방침이지만, 격리공간 부족으로 인한 진료 대기과 의료진의 개인보호구 착·탈의 과정에서 시간이 소요되는 것은 불가피한 단점이었다. 번개탄 및 화재 등의 연기 흡입을 동반한 급성 일산화탄소 중독 환자의 경우 기침과 같은 호흡기 증상

을 동반한 경우가 많다²⁹. 이 때문에 코로나-19 대유행 이후 급성 일산화탄소 중독으로 응급실에 내원한 많은 경우에서 환자의 격리 상태를 유지하며 검사 및 진료를 시행했고, 의료진의 개인보호구 착·탈의 등에서 상당한 시간 소모가 있었다. 특히 고압산소치료를 시행하는 환자에게는 기흉과 같은 급기증에 대한 검사와, 동 의서 작성, 그리고 챔버에 들어가기 위한 준비과정(환복, 소지품 확인 등)이 필요하므로, 의료진과의 잦은 접촉이 필수적이다. 또한 응급실에서 고압산소치료실로 이동하는 동안 동선을 관리하며 주변 환자와의 접촉을 최소화할 필요가 있으며, 이러한 절차들은 시간 소모를 초래하는 불가피한 요인들이다. 결과적으로 코로나-19 대유행 이후, 급성 일산화탄소 중독 환자의 응급실 재실시간이 증가하였으며, 특히 고압산소치료를 시행하는 경우엔 치료를 시작하기까지 기존보다 많은 시간이 소요되었다. 향후 코로나-19와 같은 감염병의 대유행이 있을 경우, 급성 일산화탄소 중독 환자에게 보다 빠른 고압산소치료를 제공하고, 응급실 재실시간을 감축할 수 있는 노력이 필요할 것으로 생각된다. 더불어 이는 감염병 대유행 상황에서 응급실 과밀화를 예방하는 효과를 기대할 수 있을 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 일개 권역응급의료센터에서 시행한 단일 기관 연구로, 지역적인 특성과 차이점이 있을 수 있다. 둘째, 후향적 연구여서 기록이 미흡하거나 추적관찰에 실패한 경우가 많아, 일산화탄소의 최대 노출시간, 기저질환, 급성 일산화탄소 중독 이후 발생한 지연성 신경학적 후유증 발생 여부를 변수를 포함하지 못하였다. 또한 대상 환자 중 사망환자 수가 적어 사망률에 대한 로지스틱 회귀분석을 시행할 수 없었다. 향후 다기관 연구로 보다 많은 환자군을 대상으로 추적관찰을 한다면, 이후 이를 보완한 연구가 진행될 수 있을 것이다. 셋째, 코로나-19 자가검사키트의 상용화, 코로나-19 백신 접종의 유무 등이 연구결과에 미친 영향에 대해서는 반영하지 못하였다. 향후 이에 따른 변화와 차이점을 관찰하는 것 또한 흥미로운 연구가 될 수 있을 것이다.

결론

코로나-19 대유행 이후 응급실로 내원한 일산화탄소 중독 환자의 경우, 의도적인 중독의 비율이 증가하였으며, 특히 20-29세의 연령층에서 유의한 차이를 보였다. 또한 응급실 재실시간과 고압산소치료를 시작하기까지의 시간이 증가하였다. 코로나-19뿐만 아니라 향후 다른 감염병의 대유행이 발생할 수 있다는 점을 감안할 때, 의도적인 일산화탄소 중독의 증가와 응급실 내 소요시간 증가를 완화하기 위한 다각적인 노력이 필요할 것이다.

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적,

인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

감사의 글

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 범부처전주기료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: RS-2020-KD000247).

REFERENCES

- Casella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Xiang D, Xiang X, Zhang W, Yi S, Zhang J, Gu X, et al. Management and outcomes of patients with STEMI during the COVID-19 pandemic in China. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1318-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.039>
- Raffee L, Daradkeh HM, Alawneh K, Al-Fwadleh AI, Darweesh M, Hammad NH, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and patterns of toxic exposures and poisoning in Jordan: a retrospective descriptive study. *BMJ Open* 2021;11:e053028. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053028>
- Sein Anand Ł, Sein Anand J. Self-poisonings before and during the initial year of the COVID-19 pandemic in northern Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2022;35:527-35. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01838>
- Kee SJ, Cho Y, Kang H, Lim TH, Oh J, Ko BS, et al. Characteristics of poisoning patients visiting emergency departments before and after the COVID-19 pandemic. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2022;20:66-74. <https://doi.org/10.22537/jksct.2022.20.2.66>
- Prost M, Eichhorn D, Strelow H, Schnependahl J, Windolf J, Dreyer S. Influence of the COVID-19 pandemic on causes for the development of carbon monoxide intoxications. *Undersea Hyperb Med* 2022;49:479-83. <https://doi.org/10.22462/07.08.2022.7>
- Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM* 2020;113:707-12. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>
- Zalsman G, Stanley B, Szanto K, Clarke DE, Carli V, Mehlum L. Suicide in the time of COVID-19: review and recommendations. *Arch Suicide Res* 2020;24:477-82. <https://doi.org/10.1080/13811118.2020.1830242>
- Weaver LK. Clinical practice: carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:1217-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808891>
- Jung YS, Lee JS, Min YG, Park JS, Jeon WC, Park EJ, et al. Carbon monoxide-induced cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78:1437-44. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1282>
- Han E, Yu G, Lee HS, Park G, Chung SP. Prevalence of carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in Korea: analysis of national claims data in 2010-2019. *J Korean Med Sci* 2023;38:e125. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e125>
- Choi H, Cho W, Kim MH, Hur JY. Public health emergency and crisis management: case study of SARS-CoV-2 outbreak. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:3984. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113984>
- Kwon H, Kim YJ, Jo YH, Lee JH, Lee JH, Kim J, et al. The Korean Triage and Acuity Scale: associations with admission, disposition, mortality and length of stay in the emergency department. *Int J Qual Health Care* 2019;31:449-55. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzy184>
- Sohn CH, Huh JW, Seo DW, Oh BJ, Lim KS, Kim WY. Aspiration pneumonia in carbon monoxide poisoning patients with loss of consciousness: prevalence, outcomes, and risk factors. *Am J Med* 2017;130:1465. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.038>
- Cabral BM, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon* 2020;66:101015. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101015>
- Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury definition and diagnosis: a narrative review. *J Clin Med* 2018;7:307. <https://doi.org/10.3390/jcm7100307>
- Park J, Jeon W, Ko Y, Choi YJ, Yang H, Lee J. Comparison of the clinical characteristics of pediatric poisoning patients who visited emergency department before and during the COVID-19 pandemic. *J Korean Med Sci* 2022;37:e337. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e337>
- Azkunaga B, Echarte P, Zumalde A, Mintegi S; Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias

- de Pediatría. Intentional self-poisoning increase in the emergency department in Spain during the COVID-19 pandemic. *An Pediatr (Engl Ed)* 2023;98:67-9. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.10.006>
19. Park ER, Kang JM, Chae H, Lim YS, Kang SG, Na KS, et al. Comparison of suicide attempt by generation during the COVID-19 pandemic: focusing on the younger generation. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2022;61:291-6. <https://doi.org/10.4306/jknpa.2022.61.4.291>
 20. Yeung CY, Men VY, Yip PS. The evolution of charcoal-burning suicide: a systematic scoping review. *Aust N Z J Psychiatry* 2023;57:344-61. <https://doi.org/10.1177/00048674221114605>
 21. Lee AR, Ahn MH, Lee TY, Park S, Hong JP. Rapid spread of suicide by charcoal burning from 2007 to 2011 in Korea. *Psychiatry Res* 2014;219:518-24. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.037>
 22. Pan YJ, Liao SC, Lee MB. Suicide by charcoal burning in Taiwan, 1995-2006. *J Affect Disord* 2010;120:254-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.003>
 23. Ha JY, Sung WY. Impact of COVID-19 pandemic on emergency department length of stay and clinical outcomes of patients with severe pneumonia: a single-center observational study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30633. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030633>
 24. Hoot NR, Aronsky D. Systematic review of emergency department crowding: causes, effects, and solutions. *Ann Emerg Med* 2008;52:126-36. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.03.014>
 25. Sung HK, Paik JH, Lee YJ, Kang S. Impact of the COVID-19 outbreak on emergency care utilization in patients with acute myocardial infarction: a nationwide population-based study. *J Korean Med Sci* 2021;36:e111. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e111>
 26. Boyle AA, Henderson K. COVID-19: resetting ED care. *Emerg Med J* 2020;37:458-9. <https://doi.org/10.1136/emergmed-2020-210282>
 27. O'Reilly GM, Mitchell RD, Mitra B, Noonan MP, Hiller R, Brichko L, et al. Impact of patient isolation on emergency department length of stay: a retrospective cohort study using the Registry for Emergency Care. *Emerg Med Australas* 2020;32:1034-9. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13607>
 28. Smereka J, Szarpak L. The use of personal protective equipment in the COVID-19 pandemic era. *Am J Emerg Med* 2020;38:1529-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.028>
 29. Gupta K, Mehrotra M, Kumar P, Gogia AR, Prasad A, Fisher JA. Smoke inhalation injury: etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:180-8. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_460_17

급성일산화탄소 중독환자에서 고압산소치료의 압력에 따른 예후 비교

김정윤¹, 임지혜², 김성화², 한상일^{1,3}, 차용성^{1,3}

연세대학교 원주의과대학 ¹응급의학교실, ²의통계학과, ³고압의과학연구소

Comparison of hyperbaric oxygen therapy pressures for acute carbon monoxide poisoning

Jeong Yun Kim, M.D.¹, Jihye Lim, B.S.², Sung Hwa Kim, B.S.², Sang Il Han, M.D.^{1,3}, Yong Sung Cha, M.D., Ph.D.^{1,3}

¹Department of Emergency Medicine, ²Department of Biostatistics and Center of Biomedical Data Science, and ³Research Institute of Hyperbaric Medicine and Science, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Received: September 14, 2023

Revised: October 3, 2023

Accepted: October 4, 2023

Corresponding author:

Yong Sung Cha

Department of Emergency
Medicine, Yonsei University Wonju
College of Medicine, 20 Ilsan-ro,
Wonju 26426, Korea

Tel: +82-33-741-1615

Fax: +82-33-742-3030

E-mail: emyscha@yonsei.ac.kr

Purpose: No consensus currently exists regarding the maximal pressure of hyperbaric oxygen (HBO₂) therapy performed within 24 hours of acute carbon monoxide (CO) poisoning. This study aimed to evaluate the difference in therapeutic effects according to the first HBO₂ pressure (3.0 atmospheres absolute [ATA] vs. 2.8 ATA).

Methods: We used prospectively collected registry data on CO poisoning at a tertiary academic hospital in the Republic of Korea. Adult patients with acute CO poisoning treated with HBO₂ within 24 hours after arrival at the emergency department and without the use of additional HBO₂ after 24 hours between January 2007 and February 2022 were included. Data from 595 patients were analyzed using propensity score matching (PSM). Patients with mild (non-intubated) and severe (intubated) poisoning were also compared. Neurocognitive outcomes at 1 month after CO poisoning were evaluated using the Global Deterioration Scale combined with neurological impairment.

Results: After PSM, the neurocognitive outcomes at 1-month post-CO exposure were not significantly different between the 2.8 ATA (110 patients) and 3.0 ATA (55 patients) groups ($p=1.000$). Similarly, there was also no significant difference in outcomes in a subgroup analysis according to poisoning severity in matched patients (165 patients) (mild [non-intubated]: $p=0.053$; severe [intubated]: $p=1.000$).

Conclusion: Neurocognitive sequelae at 1 month were not significantly different between HBO₂ therapy pressures of 2.8 ATA and 3.0 ATA in patients with acute CO poisoning. In addition, the 1-month neurocognitive sequelae did not differ significantly between intubated and non-intubated patients.

Keywords: Carbon monoxide poisoning, Hyperbaric oxygen therapy, Prognosis

INTRODUCTION

Carbon monoxide (CO) is a colorless, tasteless, and odorless gas, and thus, CO poisoning is not perceptible to those exposed to it¹. In the United States, approximately 50,000 people are brought to the emergency departments (EDs) annually due

to CO poisoning, and an average of 1,500 people die from CO poisoning^{2,3}. Headache, dizziness, weakness, nausea, vomiting, confusion, misdirection, blindness, and difficulty breathing are the common symptoms of CO poisoning¹. Cognitive sequelae occur in 25%–50% of people with acute CO poisoning⁴, and

those with severe poisoning may develop convulsions and cardiopulmonary arrest¹.

Hyperbaric oxygen therapy (HBO₂) reduces neurocognitive complications in symptomatic patients with acute CO poisoning^{4,5}. Weaver et al.⁴ conducted a double-blind randomized controlled trial (RCT) of HBO₂ therapy thrice with a maximum pressure of 3.0 atmospheres absolute (ATA) within 24 hours in patients with acute CO poisoning. The results showed that neurocognitive complications were significantly decreased after 6 weeks and 12 months. In another RCT performed by Thom et al.⁵, the maximum pressure of HBO₂ was 2.8 ATA, and HBO₂ treatment reduced the incidence of neurocognitive complications in patients with mild-to-moderate CO poisoning⁶.

One of most effective mechanisms of HBO₂ therapy for the inflammatory reaction of CO poisoning is the inhibition of human β_2 -integrin-dependent adherence of HBO₂, which is observed at 2.8 or 3.0 ATA⁷. To date, all reports of using 2.0 ATA showed no therapeutic effect of HBO₂^{8,9}, whereas using 3.0 ATA had a therapeutic effect^{4,5,10}. In addition, because previous RCTs showed the effectiveness of HBO₂ therapy in reducing neurocognitive sequelae, both 3.0 ATA and 2.8 ATA may be a reasonable recommended pressure within 24 hours of CO poisoning for symptomatic patients^{4,5}. However, the optimal pressure (3.0 ATA versus 2.8 ATA) with respect to neurocognitive outcomes in acute CO poisoning remains unclear.

Therefore, this study aimed to evaluate the difference in therapeutic effect according to the first HBO₂ pressure (3.0 ATA versus 2.8 ATA) used in patients with acute CO poisoning who received HBO₂ therapy within 24 hours after CO poisoning.

METHODS

1. Study design and population

This cohort study extracted data from a cohort of a single tertiary academic hospital in the Republic of Korea. Patients who visited the ED of Wonju Severance Christian Hospital for acute CO poisoning between January 2006 and February 2022 were included. Since January 2006, a CO poisoning registry has been used to prospectively collect consecutive patient data in our hospital. From August 2020, data were prospectively collected with the "CARE CO cohort" informed consent (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04490317). This study was ap-

proved by the institutional review board of Wonju Severance Christian Hospital (approval number: CR322003) and was conducted according to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Adult patients with CO poisoning treated with HBO₂ within 24 hours after rescue from CO exposure and without use of additional HBO₂ after 24 hours from ED arrival (EDA) were eligible. We excluded patients aged < 16 years; those aged > 70 years were also excluded owing to aging-related senile changes in neurocognitive function. The patients with the following characteristics were also excluded: (1) previous stroke or neurocognitive disorder, (2) previous CO poisoning, (3) serious illness such as advanced cancer, (4) other specific treatment (therapeutic hypothermia or steroid), (5) no follow-up for neurocognitive outcome at 1 month, and (6) missing data for important variables.

2. Treatment protocol

In our institute, acute CO poisoning is diagnosed according to the patient's or guardian's history report and carboxyhemoglobin levels (CO-Hb) > 5% (> 10% for heavy smokers). Patients with CO poisoning are treated with 100% oxygen therapy through a facemask with a reservoir bag. Patients with any loss of consciousness intervals, neurocognitive symptoms or signs, cardiovascular dysfunction, elevated cardiac enzymes, ischemic electrocardiogram changes, severe acidosis, or CO-Hb \geq 25% were treated with HBO₂⁶. First, HBO₂ was delivered at a pressure of 2.8 ATA or 3.0 ATA for 45 minutes and then maintained at a pressure of 2.0 ATA for 60 minutes (Fig. 1A, B). Additional HBO₂ was delivered at a pressure of 2.0 ATA for 90 minutes without air break (Fig. 1C). Treatment was performed with a maximum pressure of 2.8 ATA until January 2021 and 3.0 ATA after February 2021.

3. Variables and definitions

Information on the following clinical variables were collected: age, sex, intentionality, source of CO poisoning (charcoal, gas and oil, and fire), number of HBO₂ therapies within 24 hours after ED arrival, CO exposure time (hr), time from rescue to HBO₂ (hr), drug co-ingestion, Glasgow Coma Scale (GCS) score at the site of rescue or ED arrival, comorbidities (diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, psychiatric disease), smoking history, symptoms or signs (loss of conscious-

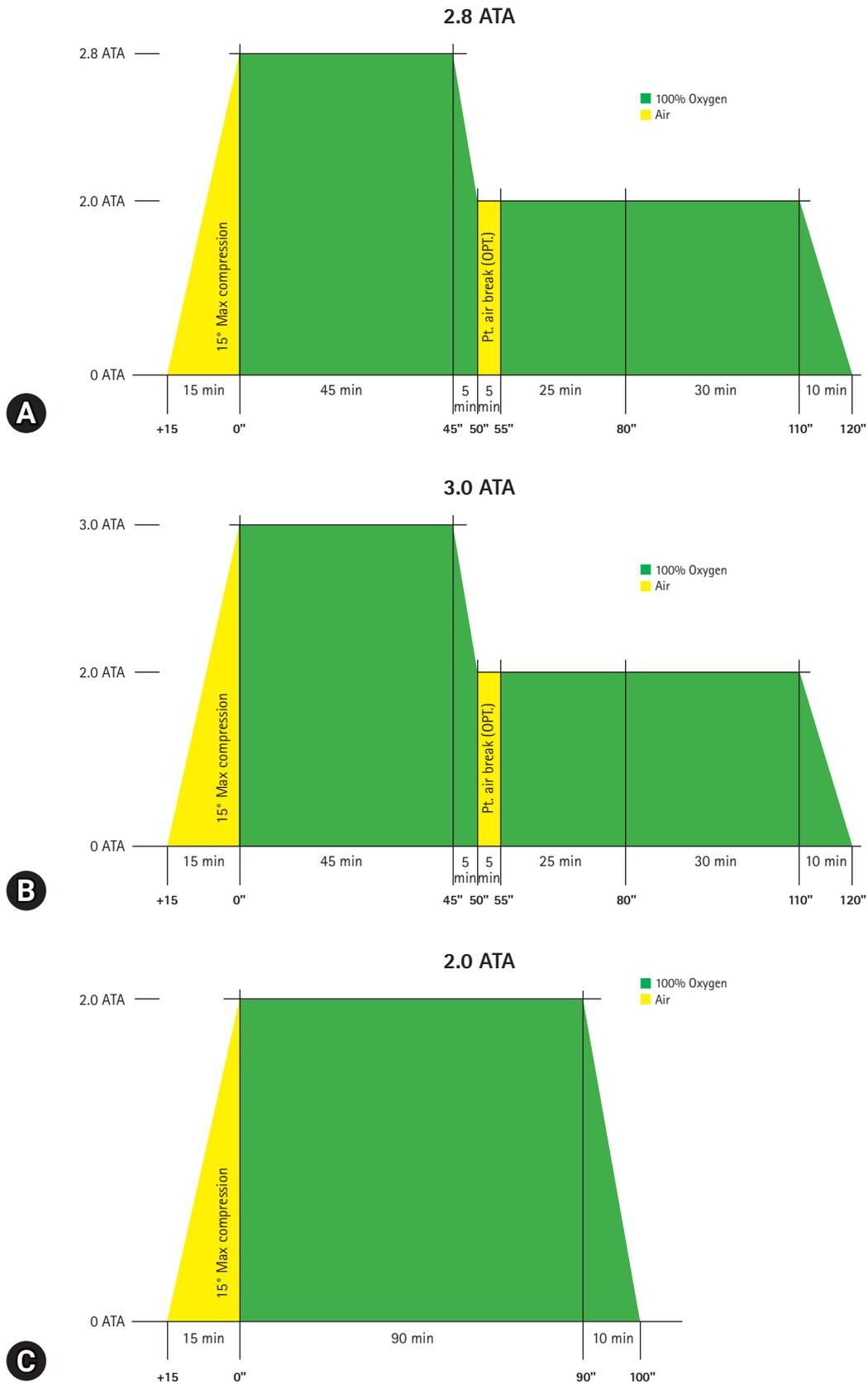


Fig. 1. Protocols of hyperbaric oxygen therapy. (A) 2.8 Atmospheres absolute (ATA). (B) 3.0 ATA. (C) 2.0 ATA. PT: patient, OPT: optional.

ness, shock, or seizure), laboratory findings (CO-Hb, bicarbonate, lactate, creatinine, creatine kinase, and troponin I), and intubation.

The patients were classified into two groups as the 2.8 ATA and 3.0 ATA treatment groups. In subgroup analysis, mildly and severely poisoned patients were defined as those not requiring and requiring intubation, respectively¹¹. Neurocognitive outcomes after CO poisoning were evaluated using the Global Deterioration Scale (GDS) combined with neurological impairment at 1-month post-CO exposure on visits to the rehabilitation outpatient department¹². Guardians of patients in poor condition who were unable to visit the rehabilitation outpatient department were interviewed to assess the patients' conditions. The GDS was divided into seven stages from stages 1 to 7. Stage 1 was defined as no cognitive decline; stage 4, moderate cognitive decline; and stage 7, very severe cognitive decline. GDS stages 1–3 were classified as the favorable outcome group, while GDS stages 4–7 were classified as the poor outcome group. However, patients belonging to the favorable outcome group, but with neurological impairment, (e.g., motor weakness or dysarthria) were assigned to the poor outcome group. Patients who had CO-related death within 1 month after CO poisoning were classified as having GDS stage 7.

4. Outcome measures

The primary outcome measure was to compare the difference in 1-month neurocognitive outcomes according to the maximum treatment pressure of HBO₂ (2.8 ATA versus 3.0 ATA) in patients with acute CO poisoning. The secondary outcome measures included neurocognitive outcomes at 1-month post-CO exposure in the 2.8 ATA group compared with those in the 3.0 ATA group according to the severity of poisoning (mild [non-intubated] versus severe [intubated]).

5. Statistical analyses

Propensity score matching (PSM) using the nearest neighbor method was conducted to reduce selection bias in the observational study and control for confounding variables. Propensity scores were estimated through logistic regression with statistically and clinically significant variables. The score assigned to each patient was used to reduce bias in estimating treatment effects¹³. The matching ratio between the treatment group and the control group is generally 1:1 or 1:2¹⁴. In this study, the ra-

tio was 1:2 because the 2.8 ATA group was larger than the 3.0 ATA group. The caliper width was set as 0.2 based on previous findings¹⁵. Matching balance was confirmed based on the absolute value of the standardized mean difference within 0.25¹⁶.

Data are reported as the median (interquartile range) for continuous variables and as frequencies (percentages) for categorical variables, before and after matching. The normality of distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilks test. Comparisons between the 2.8 ATA and 3.0 ATA groups were performed using the chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. All statistical analyses were performed using SAS statistical software ver. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and R ver. 4.1.2 (R Core Team, Vienna, Austria). Statistical significance was confirmed at $p < 0.05$.

RESULTS

1. Patient characteristics

In total, 1,020 patients were identified, and 595 were included in the final analysis. Among them, 540 patients and 55 patients received initial HBO₂ therapy with 2.8 ATA and 3.0 ATA, respectively (Fig. 2). The median age of the total cohort was 45.0 years, and 65.4% were male individuals. The most common source of CO poisoning was charcoal (76.5%). HBO₂ therapy was performed only once within 24 hours of ED arrival in 497 patients (83.5%). The median CO exposure time and the time from rescue to HBO₂ therapy were 3.0 hours and 5.3 hours, respectively. The most common comorbidity was hypertension (14.5%). In total, 48 patients (8.1%) were intubated. We showed that baseline patient characteristics before and after PSM in the total cohort in Table 1.

A total of 560 patients (94.1%) and 35 patients (5.9%) had favorable outcomes (GDS 1–3) and unfavorable outcomes (GDS 4–7), respectively. Three patients with GDS stages 4, 5, and 6 had neurological symptoms (motor weakness, speech disturbance, or peripheral neuropathy). Therefore, the neurocognitive outcome group classified by GDS stage combined with neurological impairment was not different from the outcome group categorized by GDS stage alone. In the analysis of whether the 1-month GDS stage changed 6 months after CO poisoning, 559 patients were followed up for up to 6 months. The GDS stage remained unchanged in 517 patients (92.5%) before PSM, while it improved in 40 (7.1%) and worsened in 2

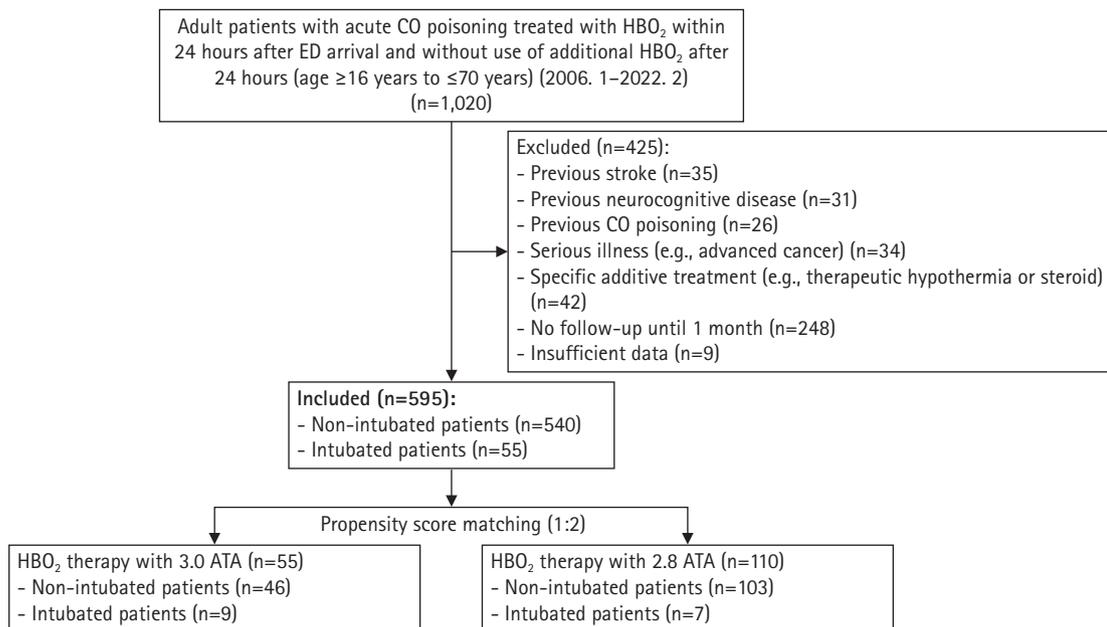


Fig. 2. Study flowchart. CO: carbon monoxide, HBO₂: hyperbaric oxygen, ED: emergency department, ATA: atmospheres absolute.

(0.4%). There was no significant difference in neurocognitive outcomes between 1-month and 6-month GDS stage ($p = 1.000$) (Table 2).

2. Patient characteristics according to HBO₂ pressure

There were significant differences in intentionality, CO source, CO exposure time, time from rescue to HBO₂, drug co-ingestion, GCS score, shock, bicarbonate, troponin I, and intubation rates between the 2.8 ATA and 3.0 ATA groups. However, the groups were well balanced after PSM, as confirmed based on the absolute value of the standardized mean difference within 0.25 (Fig. 3)¹⁶. Before matching, there was a difference in the distribution of propensity scores between the 2.8 ATA and 3.0 ATA groups, although the distribution was generally consistent after matching, confirming group homogeneity (Fig. 4).

3. Neurocognitive outcomes

Intentionality, source of CO poisoning, CO exposure time, time from rescue to HBO₂, drug co-ingestion, GCS score, shock, bicarbonate, and troponin I were significantly different between the 2.8 ATA and 3.0 ATA groups. Therefore, PSM for these variables were performed. In addition, because variables with no significant difference (age, sex, number within 24

hours after EDA, creatine kinase) were considered to be clinically important, PSM was performed with these variables. There was no difference in neurocognitive outcome after PSM between the 2.8 ATA and 3.0 ATA groups (Table 1). In subgroup analysis according to intubation in matched patients ($n = 165$), no significant differences were observed between the 2.8 ATA and 3.0 ATA groups (Tables 3, 4).

DISCUSSION

The optimal pressure for initial HBO₂ therapy for acute CO poisoning is yet to be established. This study found no significant difference in the 1-month neurocognitive outcome between maximum pressures of 2.8 ATA and 3.0 ATA of HBO₂ therapy as initial treatment in patients with acute CO poisoning. Subgroup analysis according to severity of poisoning (mild [non-intubated] versus severe [intubated]) also showed no significant difference in neurocognitive complications between these HBO₂ pressures. Convulsions due to oxygen toxicity, which is a complication of HBO₂ therapy, are more frequent in higher treatment pressures¹⁷. Other complications such as barotrauma of the middle ear, nasal sinus, and teeth can also occur due to increased pressure in HBO₂ therapy. In this study, the seizure rate was 1.1% (6/540) in the 2.8 ATA group and 1.8% (1/55) in the 3.0 ATA group. Although there was no sig-

Table 1. Baseline patient characteristics before and after PSM in the total cohort

Characteristic	Before PSM			After PSM		
	Total (n=595)	2.8 ATA (n=540)	3.0 ATA (n=55)	2.8 ATA (n=110)	3.0 ATA (n=55)	p-value
Age (yr)	45.0 (35.0–56.0)	45.0 (35.0–56.0)	42.0 (33.0–58.0)	43.0 (33.0–54.0)	42.0 (33.0–58.0)	0.847
Sex (male)	389 (65.4)	358 (66.3)	31 (56.4)	57 (51.8)	31 (56.4)	0.581
Intentionality	228 (38.3)	198 (36.7)	30 (54.6)	54 (49.1)	30 (54.6)	0.509
Source						0.186
Charcoal	455 (76.5)	403 (74.6)	52 (94.6)	102 (92.7)	52 (94.6)	
Gas and oil	94 (15.8)	93 (17.2)	1 (1.8)	7 (6.4)	1 (1.8)	
Fire	46 (7.7)	44 (8.2)	2 (3.6)	1 (0.9)	2 (3.6)	
No. of HBO ₂ sessions within 24 hr after ED arrival						0.158
1	497 (83.5)	451 (83.5)	46 (83.6)	98 (89.1)	46 (83.6)	
2	80 (13.4)	71 (13.2)	9 (16.4)	9 (8.2)	9 (16.4)	
3	18 (3.0)	18 (3.3)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	
CO exposure time (hr)	3.0 (1.0–8.0)	3.0 (1.0–8.0)	2.0 (1.0–5.0)	2.0 (1.0–4.0)	2.0 (1.0–5.0)	0.624
Time from rescue to HBO ₂ (hr)	5.3 (3.5–8.6)	5.2 (3.4–8.2)	7.4 (4.3–10.8)	6.9 (3.8–11.3)	7.4 (4.3–10.8)	0.629
Drug co-ingestion	42 (7.1)	28 (5.2)	14 (25.5)	21 (19.1)	14 (25.5)	0.346
GCS score	15.0 (12.0–15.0)	15.0 (12.0–15.0)	15.0 (11.0–15.0)	15.0 (12.0–15.0)	15.0 (11.0–15.0)	0.077
Comorbidities						
Diabetes mellitus	50 (8.4)	44 (8.2)	6 (10.9)	5 (4.6)	6 (10.9)	0.183
Hypertension	86 (14.5)	78 (14.4)	8 (14.6)	13 (11.8)	8 (14.6)	0.620
Cardiovascular disease	17 (2.9)	15 (2.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	2 (3.6)	1.000
Psychiatric disease	74 (12.4)	64 (11.9)	10 (18.2)	26 (23.6)	10 (18.2)	0.424
Current smoking	255 (42.9)	238 (44.1)	17 (30.9)	47 (42.7)	17 (30.9)	0.142
Symptoms and signs at ED arrival						
Loss of consciousness	304 (51.1)	275 (50.9)	29 (52.7)	58 (52.7)	29 (52.7)	1.000
Shock	6 (1.0)	3 (0.6)	3 (5.5)	2 (1.8)	3 (5.5)	0.335
Seizure	7 (1.2)	6 (1.1)	1 (1.8)	4 (3.6)	1 (1.8)	0.666
Laboratory findings						
CO-Hb (%)	19.1 (8.6–30.2)	19.8 (8.4–30.6)	17.9 (9.7–25.2)	21.1 (9.2–30.4)	17.9 (9.7–25.2)	0.472
Bicarbonate (mmol/L)	21.6 (19.4–23.3)	21.5 (19.4–23.2)	22.8 (20.7–24.2)	22.5 (20.5–23.5)	22.8 (20.7–24.2)	0.605
Lactate (mmol/L)	2.0 (1.3–3.3)	2.0 (1.3–3.3)	2.2 (1.7–3.9)	2.1 (1.3–3)	2.2 (1.7–3.9)	0.070
Creatinine (mg/dL)	0.8 (0.6–1.0)	0.8 (0.6–1.0)	0.8 (0.6–0.9)	0.7 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–0.9)	0.276
Creatine kinase (U/L)	129 (86–234)	129.5 (90.0–238.0)	124.0 (75.0–180.0)	124.5 (80.0–234.0)	124.0 (75.0–180.0)	0.676
Troponin I (ng/mL)	0.015 (0.013–0.076)	0.015 (0.015–0.073)	0.01 (0.003–0.117)	0.015 (0.015–0.023)	0.01 (0.003–0.117)	0.246
Intubation	48 (8.1)	39 (7.2)	9 (16.4)	7 (6.4)	9 (16.4)	0.041
GDS						1.000
Good (GDS 1–3)	560 (94.1)	506 (93.7)	54 (98.2)	107 (97.3)	54 (98.2)	
Poor (GDS 4–7)	35 (5.9)	34 (6.3)	1 (1.8)	3 (2.7)	1 (1.8)	

Values are presented as median (range) or frequency (%). Statistically significant results are marked in bold.

PSM: propensity score matching, ATA: atmospheres absolute, HBO₂: hyperbaric oxygen, ED: emergency department, CO: carbon monoxide, GCS: Glasgow Coma Scale, CO-Hb: carboxyhemoglobin, GDS: Global Deterioration Scale.

Table 2. Change in GDS from 1 month to 6 months before PSM

1-Month GDS vs. 6-month GDS	Total	HBO ₂ pressure		p-value
		2.8 ATA (n=529)	3.0 ATA (n=30)	
Improved	40 (7.1)	38 (7.2)	2 (6.7)	1.000
No change	517 (92.5)	489 (92.4)	28 (93.3)	
Worsened	2 (0.4)	2 (0.4)	0	

Values are presented as number (%). The p-value was calculated using Fisher's exact test. Of the 595 patients, 36 had missing GDS stage data at 6 months.

GDS: Global Deterioration Scale, PSM: propensity score matching.

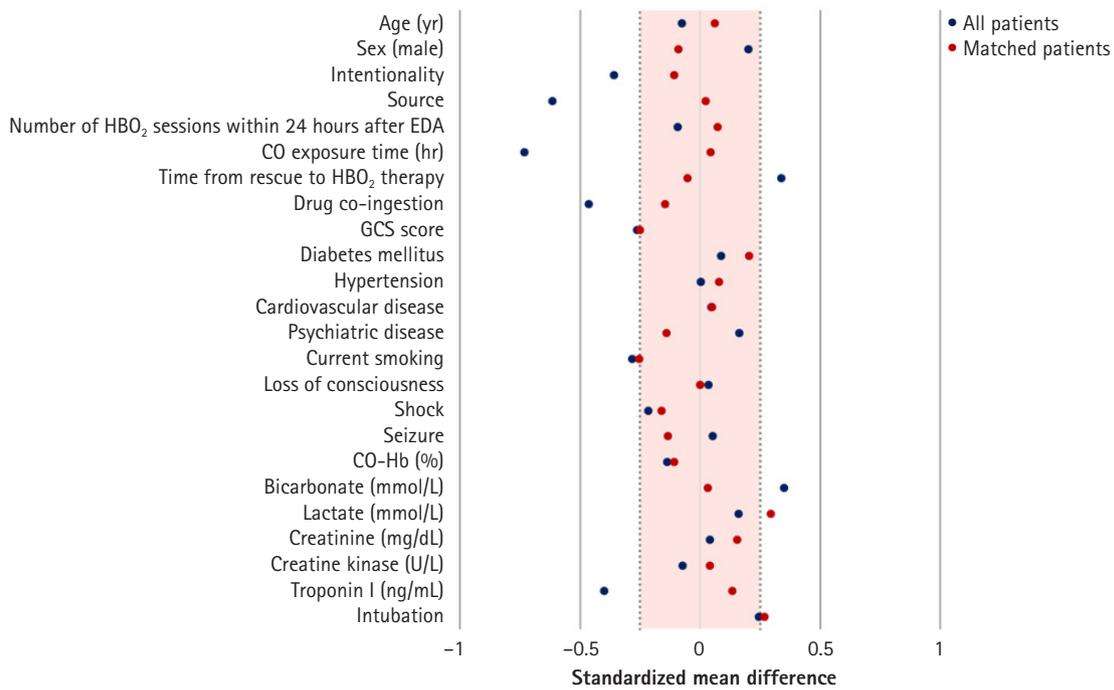


Fig. 3. Forest plot of standardized mean differences before and after matching. HBO₂: hyperbaric oxygen, EDA: emergency department arrival, CO: carbon monoxide, GCS: Glasgow Coma Scale, CO-Hb: carboxyhemoglobin.

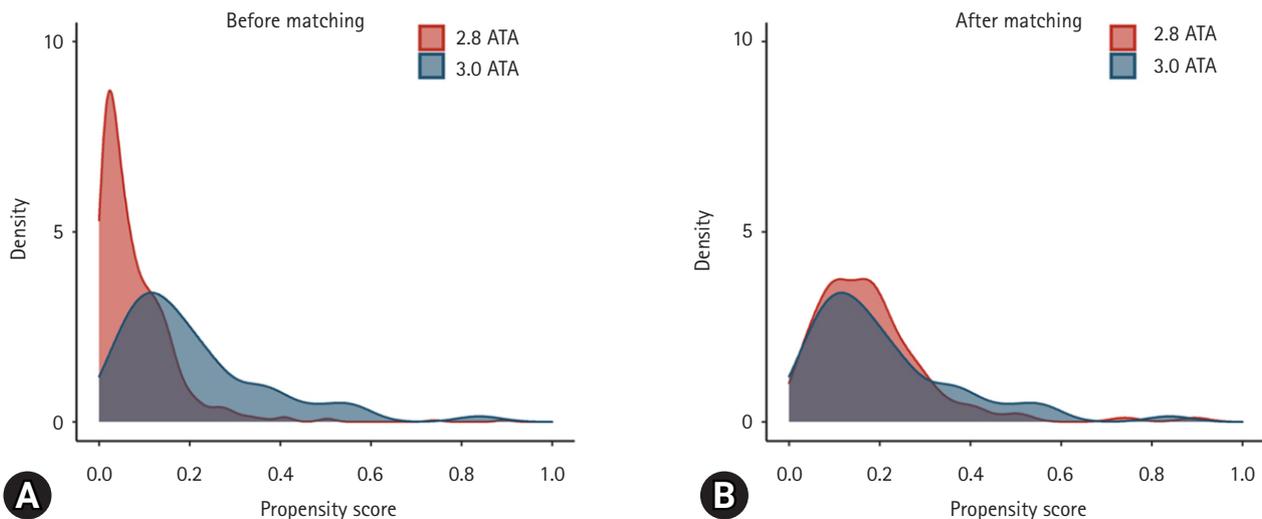


Fig. 4. Distribution of propensity score before propensity score matching (PSM) (A) and after PSM (B). ATA: atmospheres absolute.

Table 3. Baseline characteristics of patients in the non-intubated group

Variable	Before PSM	After PSM		p-value
	Total (n=547)	HBO ₂ pressure		
		2.8 ATA (n=103)	3.0 ATA (n=46)	
Age (yr)	43.0 (33.0–54.0)	43.0 (33.0–54.0)	40.5 (33.0–55.0)	0.994
Sex (male)	80 (53.7)	52 (50.5)	28 (60.9)	0.240
Intentionality	72 (48.3)	48 (46.6)	24 (52.2)	0.530
Source				0.610
Charcoal	141 (94.6)	96 (93.2)	45 (97.8)	
Gas and oil	7 (4.7)	6 (5.8)	1 (2.2)	
Fire	1 (0.7)	1 (1.0)	0	
No. of HBO ₂ sessions within 24 hr after ED arrival				0.330
1	131 (87.9)	92 (89.3)	39 (84.8)	
2	16 (10.7)	9 (8.7)	7 (15.2)	
3	2 (1.3)	2 (1.9)	0	
CO exposure time (hr)	2.0 (1.0–4.5)	2.0 (1.0–4.0)	2.1 (1.0–5.0)	0.255
Time from rescue to HBO ₂ (hr)	7.0 (3.8–10.8)	6.5 (3.8–11.0)	7.8 (4.3–10.8)	0.373
Drug co-ingestion	28 (18.8)	18 (17.5)	10 (21.7)	0.538
GCS score	15.0 (12.0–15.0)	15.0 (12.0–15.0)	15.0 (12.0–15.0)	0.254
Comorbidities				
Diabetes mellitus	11 (7.4)	5 (4.9)	6 (13.0)	0.095
Hypertension	19 (12.8)	13 (12.6)	6 (13.0)	0.943
Cardiovascular disease	5 (3.4)	3 (2.9)	2 (4.4)	0.644
Psychiatric disease	28 (18.8)	23 (22.3)	5 (10.9)	0.098
Current smoking	57 (38.3)	43 (41.8)	14 (30.4)	0.189
Symptoms and signs at ED arrival				
Loss of consciousness	71 (47.7)	51 (49.5)	20 (43.5)	0.496
Shock	1 (0.7)	0	1 (2.2)	0.309
Seizure	3 (2.0)	2 (1.9)	1 (2.2)	1.000
Laboratory findings				
CO-Hb (%)	17.9 (9.6–27.0)	21.1 (9.2–29.4)	16.5 (9.7–22.5)	0.091
Bicarbonate (mmol/L)	22.7 (20.8–23.9)	22.6 (20.6–23.8)	23.1 (21.4–24.2)	0.238
Lactate (mmol/L)	2.1 (1.4–3.0)	2.1 (1.2–3.0)	2.0 (1.6–3.3)	0.329
Creatinine (mg/dL)	0.8 (0.6–0.9)	0.7 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–0.9)	0.267
Creatine kinase (U/L)	119.0 (75.0–178.0)	119.0 (75.0–221.0)	112.0 (73.0–156.0)	0.545
Troponin I (ng/mL)	0.015 (0.006–0.021)	0.015 (0.015–0.016)	0.006 (0.003–0.029)	0.008
GDS				0.553
Good (GDS 1–3)	146 (98.0)	100 (97.1)	46 (100.0)	
Poor (GDS 4–7)	3 (2.0)	3 (2.9)	0	

Values are presented as median (range) or frequency (%).

PSM: propensity score matching, HBO₂: hyperbaric oxygen, ATA: atmospheres absolute, ED: emergency department, CO: carbon monoxide, GCS: Glasgow Coma Scale, CO-Hb: carboxyhemoglobin, GDS: Global Deterioration Scale.

nificant difference ($p = 0.495$), the 3.0 ATA group showed a higher trend in seizure rate. Therefore, a minimal pressure with an optimal therapeutic effect is needed.

The findings of this study can be understood with respect to the pathophysiology of CO poisoning and the mechanism of action of HBO₂ therapy. Acute CO poisoning causes neutrophil degranulation by activating intravascular neutrophils through platelet-neutrophil aggregates¹⁸. When neutrophils

are stimulated, they attach to vascular endothelial cells. This process leads to oxidative stress, the transformation of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in endothelial cells, lipid peroxidation, and apoptosis by causing the release of myeloperoxidase, proteases, and reactive oxygen species^{18,19}. Finally, these reactions induce an adaptive immunological response through microglia activation, causing CO-mediated neurocognitive sequelae through the formation of chemically

Table 4. Baseline characteristics of patients in the intubated group

Variable	Before PSM	After PSM		p-value
	Total (n=48)	HBO ₂ pressure		
		2.8 ATA (n=7)	3.0 ATA (n=9)	
Age (yr)	46.5 (33.0–58.5)	51.0 (29.0–58.0)	42.0 (37.0–65.0)	0.640
Sex (male)	8 (50.0)	5 (71.4)	3 (33.3)	0.315
Intentionality	12 (75.0)	6 (85.7)	6 (66.7)	0.585
Source				0.475
Charcoal	13 (81.3)	6 (85.7)	7 (77.8)	
Gas and oil	1 (6.3)	1 (14.3)	0	
Fire	2 (12.5)	0	2 (22.2)	
No. of HBO ₂ sessions within 24 hr after ED arrival				0.475
1	13 (81.3)	6 (85.7)	7 (77.8)	
2	2 (12.5)	0	2 (22.2)	
3	1 (6.3)	1 (14.3)	0	
CO exposure time (hr)	1.1 (0.5–3.7)	1.6 (0.5–8.0)	1.0 (0.5–1.5)	0.461
Time from rescue to HBO ₂ (hr)	8.1 (4.9–14.5)	14.5 (7.3–46.6)	6.6 (4.8–8.9)	0.084
Drug co-ingestion	7 (43.8)	3 (42.9)	4 (44.4)	1.000
GCS score	8.0 (5.0–8.0)	8.0 (3.0–8.0)	8.0 (8.0–8.0)	0.180
Comorbidities				
Diabetes mellitus	0	0	0	–
Hypertension	2 (12.5)	0	2 (22.2)	0.475
Cardiovascular disease	0	0	0	–
Psychiatric disease	8 (50.0)	3 (42.9)	5 (55.6)	1.000
Current smoking	7 (43.8)	4 (57.1)	3 (33.3)	0.615
Symptoms and signs at ED arrival				
Loss of consciousness	16 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	–
Shock	4 (25.0)	2 (28.6)	2 (22.2)	1.000
Seizure	2 (12.5)	2 (28.6)	0	0.175
Laboratory findings				
CO-Hb (%)	34.9 (10.7–42.9)	14.7 (8.3–40.3)	39.3 (30.0–48.2)	0.356
Bicarbonate (mmol/L)	19.1 (16.2–21.8)	19.0 (14.5–23.2)	20.4 (18.5–21.4)	0.716
Lactate (mmol/L)	3.4 (1.9–6.0)	3.2 (1.3–4.4)	3.9 (3.1–7.5)	0.307
Creatinine (mg/dL)	0.8 (0.7–1.2)	0.8 (0.8–1.5)	0.8 (0.7–0.9)	0.307
Creatine kinase (U/L)	173.5 (127.5–1047)	244.0 (127.0–1812.0)	137.0 (128.0–298.0)	0.470
Troponin I (ng/mL)	0.377 (0.118–0.709)	0.337 (0.015–0.739)	0.418 (0.119–0.680)	0.755
GDS				1.000
Good (GDS 1–3)	15 (93.8)	7 (100.0)	8 (88.9)	
Poor (GDS 4–7)	1 (6.3)	0	1 (11.1)	

Values are presented as median (range) or frequency (%).

PSM: propensity score matching, HBO₂: hyperbaric oxygen, ATA: atmospheres absolute, ED: emergency department, CO: carbon monoxide, GCS: Glasgow Coma Scale, CO-Hb: carboxyhemoglobin, GDS: Global Deterioration Scale.

modified myelin basic protein²⁰). With respect to the mechanism of action of HBO₂ therapy, Thom et al.^{7,21} reported that exposure to 2.8 ATA or 3.0 ATA HBO₂ can transiently inhibit leukocyte β_2 -integrin function by S-nitrosylation and cell adherence to the cerebral microvasculature, inhibiting the sequential immunological reaction, as shown in both animal and human studies. However, there was no statistically significant decrease in 2.0 ATA. Therefore, at a pressure of 2.8 ATA or

higher, neutrophil adhesion, which causes neurocognitive complications of acute CO poisoning, can be inhibited.

Ducasse et al.¹⁰ conducted an RCT comparing between normobaric oxygen therapy and HBO₂ with 2.4 ATA in non-comatose patients, and the results showed that HBO₂ therapy was associated with lower initial recovery time and number of neurological sequelae. However, their study had some limitations including no calculation of sample size, small sample size

(total 26 patients), and no description of the randomization method. Although no study has directly compared the therapeutic effects of 2.8 ATA with those of 3.0 ATA, one pilot RCT compared the therapeutic effects between 2.4 ATA (n = 18) and 3.0 ATA (n = 12)²². A neurocognitive screening test was performed immediately after HBO₂ therapy and repeated 14–21 days later. The results showed no significant difference in outcomes between 2.4 ATA and 3.0 ATA. However, the study had some limitations including no calculation of sample size, a small sample size (30 patients), enrollment of only fully conscious patients, and randomization method (the selection of a sealed envelope). Additional RCTs are needed with respect to the therapeutic effects of 2.4 ATA.

There are a few limitations to this study. First, this was an observational, non-randomized study. However, from an analytical perspective, PSM was used to minimize bias owing to the study design²³. In addition, although a large number of patients were excluded for accurate comparison, to the best of our knowledge, this was the first study with a large sample size (> 500 patients). Second, the number of patients who received 3.0 ATA HBO₂ therapy was small. Third, although RCTs have conducted more than six neurocognitive tests, usually equivalent to CO batteries^{4,5}, we only evaluated outcomes using the GDS stage combined with neurological impairment. Our institute uses the GDS stage to evaluate neurocognitive prognosis in patients with CO poisoning because it has the advantage of recognizing neurocognitive functions (e.g., memory and concentration), as well as activities of daily living, through interviews. We have previously reported the GDS stage for the measurement of neurocognitive outcomes in a study related to CO poisoning^{11,24,25}. Fourth, some patients were lost to follow-up due to their condition, distance from the hospital, or poor compliance. Fifth, although we compared intubated and non-intubated patients, further studies are needed because of the small number of these patients. Sixth, we only compared the 1-month outcomes. Studies comparing outcomes at longer time points (6 months and 1 year) may be needed. Further studies that address the study limitations will be needed.

CONCLUSION

Neurocognitive sequelae at 1 month do not differ according to the initial HBO₂ maximal pressure (2.8 ATA versus 3.0 ATA) in patients with acute CO poisoning. In addition, they also do not differ in patients with mild and severe poisoning. There-

fore, we suggest the use of 2.8 ATA in HBO₂.

ORCID

Jeong Yun Kim	https://orcid.org/0009-0001-4331-4806
Jihye Lim	https://orcid.org/0000-0002-2972-1579
Sung Hwa Kim	https://orcid.org/0000-0002-5482-1758
Sang Il Han	https://orcid.org/0000-0002-8979-8367
Yong Sung Cha	https://orcid.org/0000-0001-9897-4273

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT) (Project Number: RS-2020-KD000247).

REFERENCES

1. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning: a public health perspective. *Toxicology* 2000;145:1-14. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(99\)00217-6](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(99)00217-6)
2. Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34:163-8.
3. Hampson NB. U.S. mortality due to carbon monoxide poisoning, 1999-2014: accidental and intentional deaths. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1768-74. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-318OC>
4. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013121>
5. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;25:474-80. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70261-x](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70261-x)
6. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. In: Moon RE, editors. *Hyperbaric oxygen therapy indications*. 14th ed. North

- Palm Beach (FL): Best Publishing Company; 2019. p. 81-104.
7. Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Neboilon M, et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O₂. *Am J Physiol* 1997;272(3 Pt 1):C770-7. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.272.3.C770>
 8. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, Chastang C, Chasles V, Vercken JB, et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989;2:414-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90592-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90592-8)
 9. Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guinestre MC, Chevret S, Raphael JC. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2011;37:486-92. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2093-0>
 10. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyperb Med* 1995;22:9-15.
 11. Lee Y, Cha YS, Kim SH, Kim H. Effect of hyperbaric oxygen therapy initiation time in acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 2021;49:e910-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005112>
 12. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
 13. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA* 2015;314:1637-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13480>
 14. Austin PC. Statistical criteria for selecting the optimal number of untreated subjects matched to each treated subject when using many-to-one matching on the propensity score. *Am J Epidemiol* 2010;172:1092-7. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq224>
 15. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011;10:150-61. <https://doi.org/10.1002/pst.433>
 16. Rubin DB. Using propensity scores to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2001;2:169-88. <https://doi.org/10.1023/A:1020363010465>
 17. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, Piantadosi CA. Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 1996;23:215-9.
 18. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1239-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-557OC>
 19. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997;147:103-14. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6584>
 20. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13660-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405642101>
 21. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:248-56. <https://doi.org/10.1006/taap.1993.1243>
 22. Hampson NB, Dunford RG, Ross DE, Wreford-Brown CE. A prospective, randomized clinical trial comparing two hyperbaric treatment protocols for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2006;33:27-32.
 23. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-81. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19981015\)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b)
 24. Kim SJ, Thom SR, Kim H, Hwang SO, Lee Y, Park EJ, et al. Effects of adjunctive therapeutic hypothermia combined with hyperbaric oxygen therapy in acute severe carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 2020;48:e706-14. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004419>
 25. Cho DH, Ko SM, Son JW, Park EJ, Cha YS. Myocardial injury and fibrosis from acute carbon monoxide poisoning: a prospective observational study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1758-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.02.020>

약물농도를 알 수 없는 환경에서 acetaminophen 급성 중독환자의 안전한 N-acetylcysteine 치료 종료를 위한 혈중약물 검출 예측

김다해^{1,2}, 차경만^{1,2}, 소병학^{1,2}

¹가톨릭대학교 성빈센트병원 응급의학과, ²가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

Predicting serum acetaminophen concentrations in acute poisoning for safe termination of N-acetylcysteine in a resource-limited environment

Dahae Kim, B.S.^{1,2}, Kyungman Cha, M.D.^{1,2}, Byung Hak So, M.D.^{1,2}

¹Department of Emergency Medicine, St. Vincent's Hospital, Suwon, ²Department of Emergency Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received: September 26, 2023

Revised: October 10, 2023

Accepted: October 18, 2023

Corresponding author:

Kyungman Cha

Department of Emergency
Medicine, St. Vincent's Hospital,
93 Jungbu-daero, Paldal-gu,
Suwon 16247, Korea
Tel: +82-31-249-7363
Fax: +82-31-253-4126
E-mail: drchaa@catholic.ac.kr

Purpose: The Prescott nomogram has been utilized to forecast hepatotoxicity from acute acetaminophen poisoning. In developing countries, emergency medical centers lack the resources to report acetaminophen concentrations; thus, the commencement and cessation of treatment are based on the reported dose. This study investigated risk factors that can predict acetaminophen detection after 15 hours for safe treatment termination.

Methods: Data were collected from an urban emergency medical center from 2010 to 2020. The study included patients ≥ 14 years of age with acute acetaminophen poisoning within 15 hours. The correlation between risk factors and detection of acetaminophen 15 hours after ingestion was evaluated using logistic regression, and the area under the curve (AUC) was calculated.

Results: In total, 181 patients were included in the primary analysis; the median dose was 150.9 mg/kg and 35 patients (19.3%) had acetaminophen detected 15 hours after ingestion. The dose per weight and the time to visit were significant predictors for acetaminophen detection after 15 hours (odds ratio, 1.020 and 1.030, respectively). The AUCs were 0.628 for a 135 mg/kg cut-off value and 0.658 for a cut-off 450 minutes, and that of the combined model was 0.714 (sensitivity: 45.7%, specificity: 91.8%).

Conclusion: Where acetaminophen concentrations are not reported during treatment following the UK guidelines, it is safe to start N-acetylcysteine immediately for patients who are ≥ 14 years old, visit within 15 hours after acute poisoning, and report having ingested ≥ 135 mg/kg. Additional N-acetylcysteine doses should be considered for patients visiting after 8 hours.

Keywords: Acetaminophen, Overdose, Acetylcysteine, Antidotes

서론

지난 수십 년간 acetaminophen (N-acetyl-*para*aminophenol,

APAP) 급성 중독환자의 간 독성 발생위험 예측, N-acetylcysteine (NAC) 길항제 치료 필요성과 치료 종료 결정을 위하여 Prescott nomogram을 이용해 왔다^{1,2}. 현재 영국을 비롯한 몇몇 국가에서는

100-치료선(음독 4시간 후 100 µg/mL, 12시간 후 25 µg/mL)을, 미국을 비롯한 많은 국가에서는 150-치료선(음독 4시간 후 150 µg/mL, 12시간 후 37.5 µg/mL)을 치료기준으로 사용하고 있다²⁻⁶⁾.

그러나 일부 개발도상국의 응급의료센터는 APAP 혈중 약물농도를 환자 치료 중 적시에 보고하는 데 필요한 실험실 시설을 갖추고 있지 않기 때문에, NAC 투여 시작과 종료 결정을 거의 전적으로 환자와 보호자로부터 얻은 APAP 음독 추정용량, 일반 혈액검사 결과와 환자의 임상증상에 의존하고 있다⁷⁻⁹⁾.

본 연구의 목적은 APAP 혈중농도를 치료 중 보고받을 수 없는 환경에서, 영국 지침에 따라 APAP 급성 중독환자를 치료할 때, 안전한 NAC 길항제 치료 종료율 위해 National Health Service 지침의 NAC 추가용량 치료기준 중 하나인^{10,11)}, 음독 15시간 후 APAP 혈중농도 검출을 예측할 수 있는 임상 위험인자를 조사하는 것이다.

대상과 방법

2010년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 총 132개월간, 대한민국 경기도 수원시에 위치한 매년 6만 명 이상의 환자가 내원하는 대학병원 응급의료센터의 독극물 음독 환자 데이터베이스에서 후향적으로 자료를 추출하였다. 음독 환자 데이터베이스는 환자가 내원했을 때 근무 중인 당직 전문의가 디지털 방식으로 미리 정해진 양식에 따라 기록한 자료이다. 본 연구는 가톨릭대학교 수원 성빈센트병원 임상윤리위원회의 승인을 얻은 후 진행되었고(XC23RID0008), 후향적 연구를 인정받아, 환자 동의서는 면제받았다.

1. 연구 모집단

최대 치료용량인 75 mg/kg/day 이상의 APAP 음독 후 15시간이 경과되기 전 내원한 14세 이상의 급성 중독환자를 연구에 포함시켰고, 만성 간질환 환자, coumadin 복용 중인 환자, 1시간 이상의 시간 동안 여러 번 음독한 중복 음독 환자, 서방정을 음독한 환자, 응급의료센터에서 활성화 치료를 받은 환자, 음독용량, 체중, APAP 혈중농도 자료가 누락되어 있는 환자는 연구에서 제외하였다.

2. 자료수집

환자의 나이, 성별, 체중, 환자 혹은 보호자, 구급대원이 알려준 총 음독용량과 음독시간, 응급의료센터에 내원할 때까지 경과한 시간, 음독의 고의성, APAP의 단일제제 혹은 복합제제의 여부, 복합제 내 혼합약물 성분, 서방정 유무, 동반 음독약물의 성분, 만성 음주 여부, anorexia nervosa와 같은 식이장애 여부, NAC 길항제 치료 여부, 치료 시작 및 종료 시간, 혈액화학검사 결과, 음독 후 시간경과에 따른 APAP 혈중농도, 임상경과를 수집하였다.

환자, 보호자 혹은 구급대원이 알려준 여러 음독용량 중, 가장 높은 용량을 음독용량으로 추정했고, 내원까지 경과시간 역시 가장 긴 시간을 경과시간으로 판단했다. 복합제 내 혼합 성분과 동반 음독약물 성분은 환자, 보호자 혹은 구급대원이 진술했거나, 응급의료센터로 가져온 남아있는 약물, 처방전 혹은 처방 병원에 연락하여 알아낸 모든 약물을 기록하였다. 만성 음주력은 일주일간 14 standard alcohol doses를 초과하는 음주로 정의하였다. 급성 간 손상(acute liver injury)은 치료기간 중 alanine aminotransferase (ALT) 50% 이상의 상승으로 정의하였고, 급성 간 독성(acute hepatotoxicity)은 ALT가 1,000 IU/L 초과하는 상승으로 정의하였다³⁾. APAP 혈중농도 검사시간은 결과 보고지에 기록된 시간을 분단위로 기록하였고, 음독 후 4시간(240분) 이전에 시행된 검사결과는 인정하지 않고, 그 다음 검사한 검사시간과 혈중농도를 최초 검사결과로 기록하였다.

연구기간에 NAC 길항제 사용기준은 24시간 내 총 음독용량 10 g 혹은 체중 1 kg당 200 mg 이상의 음독용량, 1시간 이상의 시간 동안 중복음독, 그리고 불명확한 음독 시간이었다. NAC 길항제 치료는 NAC 150 mg/kg을 15분간, 45분 후 50 mg/kg을 4시간 동안, 그리고 100 mg/kg을 16시간 동안 정주하는 21시간 정주 프로토콜을 따랐다. NAC 정주치료 종료 1시간 전, 의식장애, 황달, 우상복부의 동통이 있거나, 혈액화학검사 결과 ALT, international normalized ratio (INR) 혹은 creatinine이 치료 시작 전보다 50% 이상 상승하면, NAC 100 mg/kg 16시간 정주치료를 추가로 시행했고, 임상증상이 사라지고, aspartate aminotransferase ≤ 1,000 IU/L, INR ≤ 1.3 그리고 creatinine ≤ 1.2 될 때까지 추가 치료를 계속했다.

APAP 혈중농도 측정을 위한 혈액샘플 채취는 음독 후 4시간 경과마다, NAC 길항제 치료 종료 1시간 전 채취를 포함하여, 급성 간 손상이 발생하는 환자들의 치료계획을 위해 최소 3회 시행되었다. 본 연구가 시행된 응급의료센터는 APAP 혈중농도를 적시에 보고할 수 있는 임상병리시설이 갖추어져 있지 않아, 외부 전문 임상검사기관에 검체 분석을 의뢰하여 결과를 추후 확정하였다(서울 의과대학 연구소; Seoul Clinical Laboratories, Yongin, Korea). 위 검사기관의 APAP 희석 후 검출 최소농도는 0.7 µg/mL이고, 진단검사시스템은 Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)이었다.

3. 통계분석

Kolmogorov-Smirnov법을 이용하여 변수들의 정규성을 검사하였다. 연속형 변수는 정규분포를 따르는 경우 평균값을, 그렇지 않은 경우 중앙값을 구하였고, 범주형 변수는 비율을 구하였다. χ^2 및 Mann-Whitney *U* test을 사용하여, 음독 15시간 이후 APAP 혈중농도가 검출되는 그룹과 검출되지 않는 그룹 간 변수들의 비율과 분포를 비교했다. NAC 길항제 치료를 예측할 수 있는 것으로 알려져

있는 위험인자들과 음독 15시간 이후 APAP 혈중농도 검출 여부와 상관관계를 단순 및 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하여 분석하였고, odds ratio (OR) 및 95% confidence interval (CI)을 계산하였다. 음독 15시간 이후 APAP 혈중농도 검출 예측을 위한 위험인자들의 receiver operating characteristic 곡선을 그려, the area under the curve (AUC)를 계산하였다.

결과

1. 연구 모집단

연구기간에 총 502명의 APAP 급성 중독환자가 내원하였고, 그 중 만 14세 미만 21명과 75 mg/kg 이하의 용량을 음독 후 내원한 환자 26명을 제외하였다(14세 미만이고 75 mg/kg 이하 용량을 음독한 환자 30명). 의무기록상 음독용량과 체중정보가 남아있지 않은 환자 각 24명과 84명(음독용량과 체중정보 모두 누락된 환자 8명), APAP 혈중농도 자료가 누락된 환자 38명을 제외하였다. 음독 후 15시간 초과하여 내원한 환자 46명, 1시간 이상의 시간 동안 여러 번 음독한 중복 중독환자 12명, 서방정을 음독한 환자 86명, 만성 간질환 환자 2명, 응급의료센터에 활성탄 치료를 받은 환자 39명을 제외한(서방정을 음독하고 활성탄 치료를 받은 환자 19명), 총 181명의 환자를 연구에 포함시켰다(Fig. 1).

29명의 환자가 남성이었고(16.0%), 연령 중앙값은 22세(interquartile range [IQR], 17-33세), 171명의 환자가 의도적으로 음독하였다(94.5%). 환자들의 단위체중당 음독용량의 중앙값은 150.9 mg/kg (IQR, 98.4-236.0 mg/kg)이었다(Table 1). 112명의 환자가 복합제제를 포함하여 다른 성분의 약물을 동시에 음독하였고(61.9%), nonsteroidal anti-inflammatory drug 39예(21.5%), caffeine 26예(14.4%), decongestants 19예(10.5%), benzodiazepine 15예(8.3%) 순이었다. 이 중 27명의 환자가 pheniramine, chlorpheniramine, methylphenidate, cetirizine, codeine, dihydrocodeine, levodopa, carbidopa 등 위장관 운동을 저하시키는 약물을(14.9%), 25명의 환자가 scopolamine, diphenhydramine, levocetirizine, dextromethorphan 같은 간 효소 유도약물을 동반 음독하였다(13.9%).

80명의 환자가 총 10 g 이상 혹은 체중 1 kg당 200 mg 이상의 APAP를 음독하였고(44.2%), 이들 모두 NAC 길항제 치료를 받았다. 61명의 환자가 첫 번째 APAP 혈중농도 검사에서 100-치료선 이상의 독성 농도를 보였고(33.7%), 첫 번째 검사까지 소요시간의 중앙값은 355분이었다(IQR, 267-508분). 총 4명의 환자가 급성 간 독성을 보여, 기존의 연구들의 결과들과 큰 차이는 없었고^{2,4,6,9}, 모두 NAC 정주치료만 받고 후유증 없이 퇴원하였다. 100-치료선 위의 독성 농도 예측을 위한 단위체중당 음독용량의 AUC는 0.827 (95% CI,

0.764-0.879; $p < 0.001$), 150 mg/kg 절단값의 민감도와 특이도는 88.5% (77.8%-95.3%) 및 67.5% (58.3%-75.8%)였다(Fig. 2).

총 7명의 환자가 첫 번째 APAP 혈중농도 검사에서 비독성 농도를, 두 번째 검사에서 독성 농도를 보였다(line-crossers). 이 중 3명의 환자가 diphenhydramine을 동반 음독한 것 외에 line-cross를 일으킬 수 있는 위험인자가 없었고, 이 중 750 mg/kg 음독 후 6시간 경과하여 내원한 17세 여성 환자가 급성 간 독성을 보였으나(peak ALT 6,825 IU/L, peak INR 3.87), 8일간 4번의 NAC 100 mg/kg 추가 정주치료 후 후유증 없이 퇴원하였다.

총 35명의 환자가 음독 후 15시간 경과 후 APAP 혈중농도가 검출되었다(19.3%). 이 중 4명의 환자는 첫 번째 APAP 혈중농도 검사가 음독 15시간 이후에 시행되었고, 총 4명의 환자가 급성 간 독성을 보였다. 4명 중 한 명은 위에서 언급한 line-cross를 보인 환자이고, 다른 세 명은 각각 333 mg/kg을 음독하고 13시간 후 내원(peak ALT 6,819 IU/L, peak INR 1.88), 500 mg/kg을 음독하고 1시간

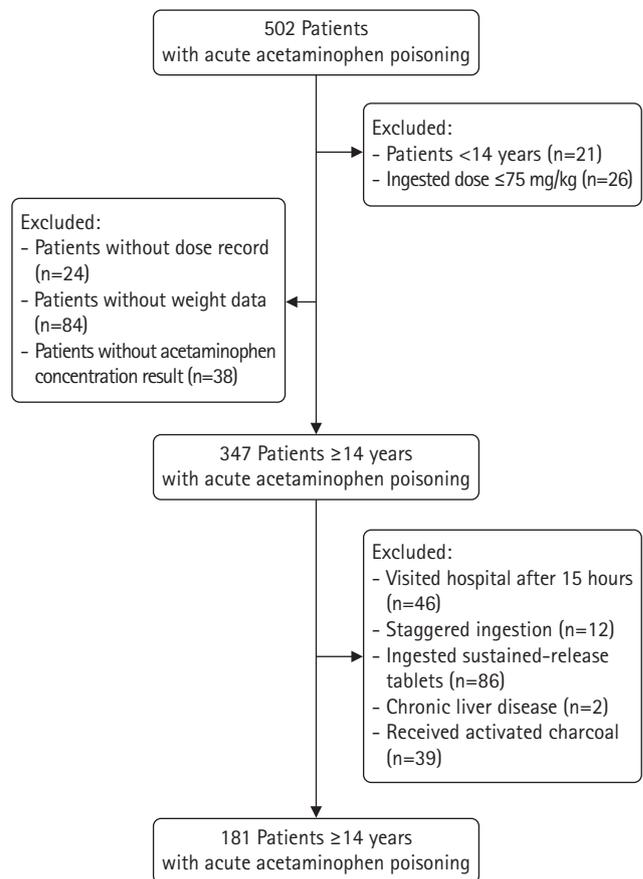


Fig. 1. The process of determining the research subjects; patients ≥14 years with acute acetaminophen poisoning presenting to emergency medical centers.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients based on serum acetaminophen detection 15 hours after poisoning

Characteristic	Total	Not detected after 15 hours (n=146)	Detected after 15 hours (n=35)	p-value
Sex, male	29 (16.0)	23 (15.8)	6 (17.1)	1.000
Age (yr)	22 (17–33)	22 (17–35)	21 (17–31)	0.787
Intentionality	171 (94.5)	138 (94.5)	33 (94.3)	1.000
Weight (kg)	57.0 (50.0–65.0)	56.5 (50.0–64.0)	57.0 (48.0–65.0)	0.672
Ingested dose per kilogram of weight (mg/kg)	150.9 (98.4–236.0)	140.7 (90.9–220.6)	180.0 (138.8–295.4)	0.018*
Time from ingestion to presentation (min)	208 (85–403)	180 (78–350)	257 (160.5–627.5)	0.004*
Acute starvation	12 (6.6)	11 (7.5)	1 (2.9)	0.535
Chronic alcohol consumption	12 (6.6)	9 (6.2)	3 (8.6)	0.892
Co-ingestion [†]	38 (21.0)	32 (21.9)	6 (17.1)	0.695
N-acetylcysteine treatment	146 (80.7)	115 (78.8)	31 (88.6)	0.280
Acute hepatotoxicity	4 (2.2)	0	4 (11.4)	<0.001*

Variables are presented as number (%) or median (interquartile range).

* $p < 0.05$. [†]Overdose with substances that delayed gastric emptying or induced hepatic enzymes.

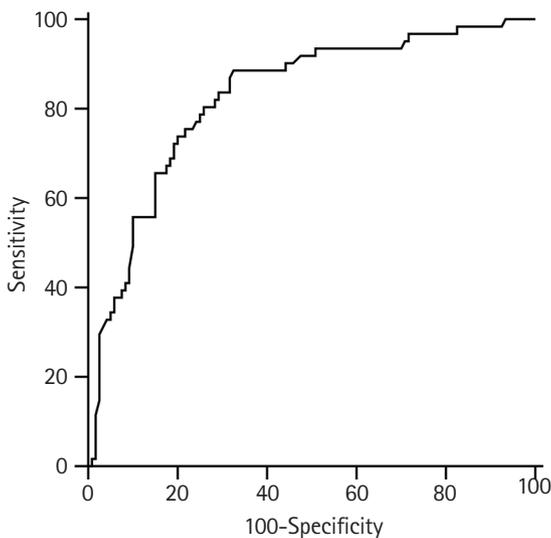


Fig. 2. The receiver operating characteristic curve of the ingested dose per unit weight for predicting the toxic concentration above the 100-line.

후 내원(peak ALT 6,631 IU/L, peak INR 2.95), 555 mg/kg을 음독하고 9시간 후 내원한 환자였다(peak ALT 4,550 IU/L, peak INR 2.16). 세 환자 각각 3번, 4번, 2번의 NAC 100 mg/kg 추가 정주치료 후 후유증 없이 퇴원하였다.

2. NAC 길항제 치료 예측의 위험인자와 음독 15시간 후 APAP 혈중농도 검출 간의 상관관계

다중 로지스틱 회귀분석을 통하여, NAC 길항제 치료를 예측할 수 있는 것으로 알려져 있는 위험인자들이 음독 15시간 후 APAP 혈중농도 검출을 예측할 수 있는지 알아보았고, 단위체중당 음독용량 그

리고, 음독 후 응급의료센터 내원까지 소요된 시간만이 음독 15시간 후 혈중농도 검출을 예측할 수 있었다(OR, 1.020; 95% CI, 1.001–1.042; $p = 0.042$; OR, 1.030; 95% CI, 1.013–1.048; $p < 0.001$) (Table 2).

음독 15시간 후 APAP 혈중농도 검출 예측을 위한 단위체중당 음독용량의 AUC는 0.628 (95% CI, 0.554–0.699; $p = 0.014$), 135 mg/kg 절단값의 민감도와 특이도는 77.1% (59.9%–89.6%) 및 48.0% (39.6%–56.4%)였고, 음독 후 내원까지 소요시간의 AUC는 0.658 (95% CI, 0.583–0.726; $p = 0.004$), 450분 절단값의 민감도와 특이도는 40.0% (23.9%–57.9%) 및 85.6% (78.9%–90.9%)였다. 위 두 변수를 결합시킨 예측모델의 AUC 값을 계산하였고, 그 값은 0.714 (95% CI, 0.642–0.778; $p < 0.001$), 절단값의 민감도와 특이도는 45.7% (28.8%–63.4%) 및 91.8% (86.1%–95.7%)였다. 결합 예측모델, 단위체중당 음독용량, 음독 후 내원까지 소요시간의 AUC 값을 비교하기 위해 비모수적 방법으로 이원 비교하였고(pair-wise comparison), 결합모델과 음독 후 내원까지 소요시간만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p = 0.046$) (Fig. 3, Table 3).

고찰

의무기록에 음독용량과 체중정보가 남아있지 않은 환자 각 24명과 84명이 본 연구에 포함되지 않았다. 음독용량이 누락되어 있는 환자들은 모두 NAC 길항제 치료를 받지 않은 것으로 보아, 매우 적은 용량을 음독한 것으로 판단했던 것으로 보인다. 모집단 체중의 중앙값(57.0 kg)을 사용하여 계산하면, 74명의 환자가 ≤ 75 mg/kg 용량의 APAP를 음독했을 것이라고 판단된다. 그리고 APAP 혈중농도 자료가 누락된 환자 38명 중 29명의 환자가 ≤ 75 mg/kg 용량의 APAP를 음독하였다. 따라서 상대적으로 작은 용량을 음독한 환자들이 더 많이 분석에서 제외되어, 첫 번째 APAP 혈중농도 검사에서

Table 2. Logistic regression analysis for the detection of serum acetaminophen 15 hours after poisoning

	Simple		Multiple	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Ingested dose per kilogram of weight (10 mg/kg)	1.021 (1.001-1.041)	0.035	1.020 (1.001-1.042)	0.042
Time from ingestion to presentation (10 min)	1.030 (1.013-1.047)	<0.001	1.030 (1.013-1.048)	<0.001

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

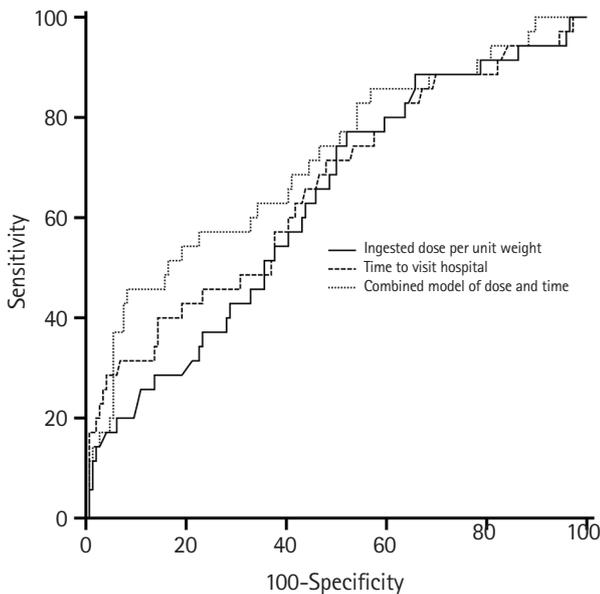


Fig. 3. Comparison of receiver operating characteristic curve of the ingested dose per unit weight, the time to visit the hospital and the combined prediction model for predicting acetaminophen detection after 15 hours.

100-치료선 이상의 독성 농도를 보인 빈도와 음독 15시간 후 APAP 혈중농도 검출빈도가 과장되었을 가능성이 있다.

총 112명의 환자가 다른 성분의 약물을 동시에 음독했고, 38명의 환자가 위장관 운동을 저하시키거나, 간 효소를 유도하는 약물을 같이 음독했다. Line-cross phenomenon을 보인 7명의 환자 중 3명이 diphenhydramine을 같이 음독하기도 했다. Acetaminophen 흡수와 대사에 영향을 미치는 약물이 그 효과를 나타내려면 일정 용량 이상 음독해야 하지만, 의무기록에 동반 음독약물들의 용량까지 기록되어 있지 않아, 환자들의 acetaminophen 흡수와 대사에 미친 영향을 정량화 할 수 없는 한계가 존재한다.

음독 15시간 후 APAP 혈중농도가 검출된 35명 중 2명이 첫 번째 혈중농도 검사에서 100-치료선 아래의 비독성 농도를 보였으나, 후에 급성 간 손상을 보였다. 또 이 그룹 중 16명이 첫 번째 혈중농도 검사에서 100-치료선 위의 독성 농도를 보였고, 이 중 3명의 환자가, NAC 길항제 치료에도 불구하고 급성 간 독성을 보였다. 이는 첫 번째 혈중농도 검사를 통해 NAC 길항제 치료가 필요한 환자를 선별하

는 것도 중요하지만, 최초 길항제 치료가 끝난 후 추가 치료가 필요한 환자를 선별하는 것도 매우 중요하다는 것을 보여준다.

음독 15시간 후 APAP 혈중농도 검출 예측을 위한 음독 후 내원까지 소요시간의 AUC와 절단값은 0.658, 450분으로, 높은 특이도로(85.6%) 약 8시간의 내원까지 소요시간을 절단값으로 계산했다. 2004년 미국 Food and Drug Administration은 APAP 급성 중독 환자의 NAC 길항제 정주 치료를 음독 후 8-10시간 이내 시작할 것을 권고했고, 이 시간 이후 내원한 환자는 간 독성 발생의 위험이 높은 ‘late presenter’로 간주해왔다. 따라서 본 연구의 절단값, 음독 후 8시간은 그동안 다른 연구자들의 연구결과 그리고 그동안의 치료 권고와 다르지 않다^{2,4,6,12,13}.

음독 후 늦게 내원한 환자들에게서 음독 15시간후 APAP 혈중농도가 더 높은 빈도로 검출되었다. 음독 후 상대적으로 일찍 내원한 환자들은, NAC 길항제 치료 종료 시 검사를 포함하여, APAP 혈중농도 검사를 더 많이 시행하게 되고, 음독 후 15시간 경과시각과 마지막 혈중농도 검사시각의 차이가 클 수 있다. 상관관계 분석을 시행하였고, 음독 후 병원에 오기까지 소요된 시간과 음독 후 15시간 경과시각과 마지막 APAP 혈중농도 검사시각과의 차이는 통계적으로 상관관계가 없었다(Spearman’s rho=0.106, p=0.157).

이 연구는 단일 국가 내 동아시아인으로 구성된 환자군의 자료를 기반으로 수행되었다. 동아시아인은 백인보다 APAP 흡수가 더 빠르고, 간 손상에 덜 취약한 것으로 알려져 있다. 따라서 첫 번째 혈중농도가 더 높게 나오고, 두 번째 혈중농도 검사에서 독성 농도가 검출되는(line-crossing) 빈도가 더 낮게 나왔을 가능성이 있다¹⁴⁻¹⁶.

본 연구는 후향적 관찰연구로, 환자 정보가 누락되거나 의무기록이 불완전한 경우, 선택 편향 및 데이터 입력오류가 있을 수 있다. 본 연구의 표본크기가 작아(n=181), 통계결과의 CI의 범위가 넓고, 비정규분포를 보여 연구결과의 일반화에 제약이 있을 수 있다. 연구대상 환자들의 단위체중당 음독용량이 상대적으로 낮은 편이서(중앙값 150.9 mg/kg), 다른 연구자들의 분석결과에 비해 100-치료선 이상의 APAP 독성 농도 검출빈도와 15시간 후 APAP 혈중농도 검출빈도가 상대적으로 낮을 수 있다.

결론

APAP 혈중농도를 치료 중 알 수 없는 환경에서, 14세 이상, 음독 후

Table 3. Comparison of area under the curve between clinical risk factors and combined prediction model for the detection of acetaminophen 15 hours after poisoning

	AUC (95% CI)	<i>p</i> -value between predictors		
		Ingested dose per unit weight	Time to visit the hospital	Combined prediction model of dose and time
Combined prediction model of dose and time	0.714 (0.642–0.778)	0.166	0.046	
Time to visit the hospital	0.658 (0.583–0.726)	0.711		
Ingested dose per unit weight	0.628 (0.554–0.699)			

AUC: area under the curve, CI: confidence interval.

15시간 이내 응급의료센터에 내원한 APAP 급성 중독환자를 영국 지침에 따라 치료할 때, 135 mg/kg 이상의 용량을 음독한 환자는 즉시 NAC 길항제 치료를 시작하고, 음독 후 8시간 이후에 내원한 환자는 정주 NAC 추가용량 투여를 고려하는 것이 안전하겠다.

ORCID

Dahae Kim <https://orcid.org/0009-0009-7489-3650>
 Kyungman Cha <https://orcid.org/0000-0001-5345-7424>
 Byung Hak So <https://orcid.org/0000-0003-0383-9197>

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

감사의 글

본 연구를 위한 독성 데이터 수집에 헌신적인 노력을 해 준 성빈센트 병원 응급의료센터 조은수 선생님께 본 지면을 빌어 깊은 감사를 전한다.

REFERENCES

- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6. <https://doi.org/10.1542/peds.55.6.871>
- Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20. <https://doi.org/10.1081/clt-120002882>
- Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency, The Commission on Human Medicines. Paracetamol overdose: simplification of the use of intravenous acetylcysteine [Internet]. London: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; 2012 [cited 2023 Sep 20]. Available from: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20150110162216/http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON178225>
- Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:91-8. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252>
- Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med* 2014;72:251-7.
- Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. *Toxicol Res (Camb)* 2019; 8:489-98. <https://doi.org/10.1039/c9tx00002j>
- Senarathna SM, Sri Ranganathan S, Buckley N, Fernandopulle R. A cost effectiveness analysis of the preferred antidotes for acute paracetamol poisoning patients in Sri Lanka. *BMC Clin Pharmacol* 2012;12:6. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-12-6>
- Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:772-6. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.830733>
- Jeong HH, Cha K, Choi KH, So BH. Evaluation of cut-off values in acute paracetamol overdose following the United Kingdom guidelines. *BMC Pharmacol Toxicol* 2022;23:5. <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00547-1>
- University Hospital of Leicester NHS Trust. Paracetamol poisoning: performa to guide ED management of oral ingestion in adults [Internet]. Leicester: University Hospital of Leicester NHS Trust; 2023 [cited 2023 Oct 7]. Available from: <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Doc>

- uments/Paracetamol%20Overdose%20UHL%20Emergency%20Department%20Guideline.pdf
11. University Hospital of Leicester NHS Trust. Paracetamol poisoning in adults and children [Internet]. Leicester: University Hospital of Leicester NHS Trust; 2023 [cited 2023 Oct 7]. Available from: <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Paracetamol%20Overdose%20UHL%20Guideline.pdf>
 12. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. The new drug application for the use of Acetadote (acetylcysteine) injection [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2004 [cited 2023 Sep 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2004/21539ltr.pdf
 13. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration. Intravenous N-acetylcysteine [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2004 [cited 2023 Sep 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21539_N-acetylcysteine_lbl.pdf
 14. Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA, Woolhouse NM, Prescott LF. Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:649-57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02953.x>
 15. Lee HS, Ti TY, Koh YK, Prescott LF. Paracetamol elimination in Chinese and Indians in Singapore. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:81-4. <https://doi.org/10.1007/BF02280759>
 16. Critchley JA, Critchley LA, Anderson PJ, Tomlinson B. Differences in the single-oral-dose pharmacokinetics and urinary excretion of paracetamol and its conjugates between Hong Kong Chinese and Caucasian subjects. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:179-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00626.x>

의식이 명료한 글루포시네이트 중독환자의 신경학적 예후인자로서 APACHE II의 유용성

이륙¹, 신태용¹, 문형준¹, 이현정¹, 정동길¹, 이동욱¹, 홍선인², 김현준¹

¹순천향대학교 천안병원 응급의학과, ²순천향대학교 천안병원 감염내과

Utility of the APACHE II score as a neurological prognostic factor for glufosinate-intoxicated patients with alert mental status

Rok Lee, M.D.¹, Tae Yong Shin, M.D.¹, Hyung Jun Moon, M.D., Ph.D.¹, Hyun Jung Lee, M.D., Ph.D.¹, Dongkil Jeong, M.D.¹, Dongwook Lee, M.D.¹, Sun In Hong, M.D.², Hyun Joon Kim, M.D.¹

¹Department of Emergency Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, ²Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Received: October 14, 2023

Revised: November 1, 2023

Accepted: November 4, 2023

Corresponding author:

Hyun Joon Kim

Department of Emergency
Medicine, Soonchunhyang
University Cheonan Hospital, 31
Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-
gu, Cheonan 31151, Korea
Tel: +82-41-590-7029
Fax: +82-41-592-3806
E-mail: 109159@schmc.ac.kr

Purpose: In patients with glufosinate poisoning, severe neurological symptoms may be closely related to a poor prognosis, but their appearance may be delayed. Therefore, this study aimed to determine whether the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score could predict the neurological prognosis in patients with glufosinate poisoning who present to the emergency room with alert mental status.

Methods: This study was conducted retrospectively through a chart review for patients over 18 years who presented to a single emergency medical center from January 2018 to December 2022 due to glufosinate poisoning. Patients were divided into groups with a good neurological prognosis (Cerebral Performance Category [CPC] Scale 1 or 2) and a poor prognosis (CPC Scale 3, 4, or 5) to identify whether any variables showed significant differences between the two groups.

Results: There were 66 patients (67.3%) with good neurological prognoses and 32 (32.8%) with poor prognoses. In the multivariate logistic analysis, the APACHE II score, serum amylase, and co-ingestion of alcohol showed significant results, with odds ratios of 1.387 (95% confidence interval [CI], 1.027–1.844), 1.017 (95% CI, 1.002–1.032), and 0.196 (95% CI, 0.040–0.948), respectively. With an APACHE II score cutoff of 6.5, the AUC was 0.826 (95% CI, 0.746–0.912). The cutoff of serum amylase was 75.5 U/L, with an AUC was 0.761 (95% CI, 0.652–0.844), and the AUC of no co-ingestion with alcohol was 0.629 (95% CI, 0.527–0.722).

Conclusion: The APACHE II score could be a useful indicator for predicting the neurological prognosis of patients with glufosinate poisoning who have alert mental status.

Keywords: Phosphinothricin, Herbicides, APACHE, Prognosis

서론

Glufosinate ammonium (GLA)는 비선택적 제초제로, 1984년 개발되어 여러 나라에서 사용되어 왔으며, 사용량은 증가하는 추세다¹⁾. 한국에서는 1994년부터 사용되었으며, GLA 12%-20%와 계면활성제 또는 용제, 착색제, 소포제, 증량제들을 혼합한 바스타, 빨간풀, 제로인, 플타그라, 활타 등의 다양한 상품명으로 판매되고 있다. 특히 국내에서 그라목손 사용이 금지되어 사용빈도가 증가하며, 쉽게 구매할 수 있어 응급실에 내원하는 음독환자들도 꾸준히 증가하고 있다²⁾.

GLA는 glutamate의 구조적 유사체로, 식물에서 glutamine의 합성효소를 억제하여 ammonia의 축적과 glutamine을 포함한 여러 단백질의 고갈을 일으킨다. 이 때문에 광합성이 감소하면서 제초제 기능을 하는 것으로 알려졌다³⁾.

GLA 음독에 의해 다양한 합병증이 나타날 수 있다. 오심, 구토 등의 소화기계 증상이 가장 흔하다. 어지러움, 두통, 진전, 연축, 의식 저하, 경련, 기억상실 등의 신경학적 합병증 또한 흔히 일어날 수 있으며, 부정맥, 불응성 저혈압, 호흡부전, 흡인성 폐렴, 그 외 발열이나 횡문근융해증, 대사성 산증, 요붕증 등 다양한 합병증이 발생할 수 있다^{4,5)}. 특히 신경학적 증상은 중독환자의 64%까지 나타날 수 있으며, 잠복기가 있어 4-60시간 뒤 지연성으로 발생할 수 있으며, 경련은 음독 수 시간 뒤에 자주 발생한다고 보고된 바 있어 초기 무증상인 환자에서도 주의할 필요가 있다^{6,7)}. 사망률 또한 높아 국내의 경우 8.9%-26%로 다양하게 나타나고 있다^{8,9)}. 특히 중증의 중추신경계 중독증상이 발생하는 경우 환자의 불량한 예후와 밀접한 관련이 있을 수 있다⁹⁾. 혈중 암모니아 농도와 사망과의 연관성이 있다는 연구가 최근 보고되었지만¹⁰⁾, GLA 중독의 예후를 판정하는 대규모 임상 연구는 미흡하며 신경학적 예후를 예측할 수 있는 인자에 대한 연구는 이뤄진 바 없다.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) 점수체계는 80년대 초 생리적 측정치 34항목을 점수화해 체계적인 환자 중증도를 평가하기 위해 개발되었다. 이후 12항목, 즉 환자의 나이, 동맥혈 산소분압, pH, 체온, 평균 동맥압, 분당 맥박수, 분당 호흡수, 혈청 소듐과 포타슘 농도, 크레아티닌, 적혈구 용적, 백혈구 수치, Glasgow Coma Scale (GCS) 점수를 포함한 APACHE II로 개정되었으며, 이후 APACHE III까지 개발되었다^{11,12)}. APACHE II 점수체계의 특징 중 하나는 심혈관계와 중추신경계의 평가요소를 모두 포함하고 있다는 것이다. 따라서 심혈관계, 중추신경계 중독증상을 나타내며, 중증 중추신경계 중독증상 발현 시 나쁜 예후를 보이는 GLA 중독환자에서 예후를 측정하는 데 유용할 것으로 추정된다. 기존 연구에서 GLA 음독 환자에 대한 APACHE II 점수가 신경학적 예후 예측인자로 제시된 바 있지만 의식이 명료한 환자 대상으로 제한하여 시행되진 않았다¹³⁾.

GLA의 신경학적인 증상이 지연성으로 발생할 수 있어, 본 연구는 내원 시 의식이 명료한 GLA 음독 환자들을 대상으로 응급실 내원 시 APACHE II 점수가 신경학적인 예후를 예측할 수 있는지 확인하고자 시행되었다.

대상과 방법

본 연구는 매년 5만여 명의 환자가 내원하는 1개 응급의료센터에 2018년 1월부터 2022년 12월까지 내원한 18세 이상의 GLA 음독에 의한 중독으로 내원한 환자를 대상으로 응급의학과 전공의 1인과 전문의 1인의 의무기록 확인을 통해 후향적으로 이루어졌다. 응급실 내원 당시나 응급실 내에서 사망한 환자, 다른 약물이나 농약과 동시에 노출되어 내원한 환자, 자의 퇴원이나 전원으로 정확한 시료 결과를 알 수 없는 환자를 제외하였으며 의식상태가 기면 이하인 환자도 제외하였다.

해당 기간 내 GLA 음독에 의한 중독으로 내원한 환자의 의무기록을 통해 환자의 나이, 성별, 음독량, 노출 후 병원 도착까지의 시간, 위세척 시행과 활성탄 투여 여부, 알코올 섭취 여부, 과거력(고혈압, 당뇨, 만성신질환, 만성간질환, 심혈관질환, 만성폐질환, 정신질환), 내원 당시의 활력징후(평균 동맥압, 분당 심박수, 분당 호흡수, 체온), 응급실 체류 당시 응급실 의료진에 의해 작성된 APACHE II 점수^{11,12)}, Poisoning Severity Score (PSS)¹⁴⁾가 변수로 수집되었다. 실험실 결과에 대한 변수로는 응급실 내원 당시 시행한 초기 혈액검사 결과를 통해 백혈구, 혈색소, 혈소판, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 아스파테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase), 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌, 알부민, 아밀라아제, 리파아제를 수집하였고, 내원 30분 이내에 동맥혈 현장검사를 통해 측정되는 pH, 동맥 내 산소 분압, 동맥 내 이산화탄소 분압, base excess을 GEM Premier 3500 (Werfen, Bedford, MA, USA)을 통한 현장검사로 동맥 내 젖산 농도를 측정하였다. 환자의 경과기록을 검토하여 혈액투석 및 관류 여부, 인공호흡기 사용 여부, 입원기간, 퇴원 시 생존 여부와 신경학적 수행능력 평가 지표(Cerebral Performance Category [CPC] Scale)를 파악하였다^{15,16)}.

퇴원환자의 신경학적인 예후를 파악하기 위해 1차 결과를 퇴원 시 CPC 점수를 준용해 좋은 예후군과 나쁜 예후군을 분류하여 설정하였다. 독립적인 생활이 가능한 CPC 1, 2를 좋은 신경학적인 예후군으로 삼았으며, 독립적인 활동이 불가능한 CPC 3, 4, 5를 나쁜 신경학적인 예후군으로 정의하였다.

신경학적인 예후가 좋은 군과 나쁜 군으로 나누어 연속변수는 Shapiro-Wilk test를 통해 정규성 검정 후 Student *t*-test 또는 Mann-Whitney test를 통해 유의한 차이가 있는지 분석했고, 명목

변수는 chi-square test 또는 Fisher exact test를 통해 차이를 알아 보았다. 나쁜 신경학적인 예후에 관련된 인자를 분석하기 위해 양 군 간 유의한 차이가 있었던 변수를 대상으로 단변수 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 단변수 분석에서 $p < 0.05$ 인 변수를 이용하여 다변수 로지스틱회귀분석을 시행했다. 분산팽창지수(variance inflation factor)가 4 이상일 경우 다중공선성 관계가 있다고 판정하였다. 결과는 보정 교차비 및 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 제시하였다. 다변수 로지스틱회귀분석에서 유의한 상관관계가 있었던 변수를 대상으로 예측력을 확인하기 위해 수신자 조작 특성(receiver operating characteristics, ROC) 곡선을 구하고 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 계산, 비교하였다. 최대 Youden's index [sensitivity+(specificity-1)]를 계산하여 최적의 cutoff 값을 구하였다. 본 연구는 결과값에 대한 통계분석에 IBM SPSS statistics ver. 22.0 (IMB Corp., Armonk NY, USA)를 이용했으며 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

본 연구는 순천대학교 천안병원 임상연구심의위원회 승인을 받았으며, 후향적 연구로 동의서 면제로 진행했다(IRB no., 2023-10-023).

결과

연구기간에 18세 이상의 GLA 중독환자는 159명이었으며, 이 중 도착 시 사망하거나 응급실 내에서 사망한 환자는 7명, 치료하지 않고 퇴원한 환자는 9명, 전원된 환자 2명, 응급실 내원 시 의식상태의 변화를 보이고 있었던 환자 43명은 연구에서 제외되었으며, 98명의 환자를 대상으로 연구가 진행되었다(Fig. 1).

좋은 신경학적인 예후군은 66명(67.3%), 나쁜 신경학적인 예후군은 32명(32.8%)이었다. 나이는 좋은 예후군과 나쁜 예후군이 각각 58세(범위, 45-71세)와 80세(범위, 70-86세)였으며 p 값은 0.001 미

만으로 유의한 차이를 보였다. 성별과 음독량, 음독 후 응급실 내원까지 시간, 위세척과 활성탄 투여 여부는 양 군 간 유의미한 차이는 없었다. 고혈압 과거력 유무는 양 군 간 유의미한 차이를 보였으나 ($p=0.044$), 당뇨, 만성신질환, 만성간질환, 심혈관질환, 민성폐질환, 정신과적인 과거력은 유의미한 차이를 보이지 않았다. 응급실 내원 당시 측정된 활력징후에서 체온은 양 군 간 유의미한 차이를 보였으나($p=0.002$) 평균 동맥압, 심박수, 호흡수는 유의미한 차이를 보이지 않았다. APACHE II 점수는 두 군 사이 유의한 차이를 보였으나($p < 0.001$), GCS와 PSS는 유의한 차이를 보이지 않았다. 응급실에서 시행한 혈액검사 결과에서 백혈구, 혈색소, ESR, BUN, 아밀라아제, pH, base excess가 양 군 간 유의미한 차이를 보였다(Table 1).

유의미한 차이를 보였던 변수들인 나이, 알코올 섭취 여부, 고혈압력, 체온, APACHE II 점수, 백혈구, 혈색소, ESR, BUN, 아밀라아제, pH, base excess를 단변수 로지스틱회귀분석을 시행한 결과, 혈색소를 제외한 나머지 변수들의 p 값은 0.05 미만이었으며, 해당 변수들을 대상으로 다변수 로지스틱회귀분석을 시행했다. 다변수 로지스틱회귀분석 결과, APACHE II 점수, 혈중 아밀라아제와 알코올 섭취 여부가 유의한 결과를 보이고 있었으며, 각각의 오즈비는 1.387 (95% CI, 1.027-1.844), 1.017 (95% CI, 1.002-1.032)와 0.196 (95% CI, 0.040-0.948)을 보였다(Table 2).

신경학적인 예후와 유의미한 관계를 보여준 APACHE II 점수, 혈중 아밀라아제와 알코올 섭취 여부의 예측력을 확인하기 위해 95% CI에서 ROC 곡선을 구하고 AUC를 계산, 비교하였을 때 APACHE II 점수의 cutoff는 6.5, AUC는 0.826 (95% CI, 0.746-0.912)였고 혈중 아밀라아제의 cutoff는 75.5 U/L, AUC는 0.761 (95% CI, 0.652-0.844)였으며 알코올을 섭취하지 않은 경우의 AUC는 0.629 (95% CI, 0.527-0.722)였다(Table 3, Fig. 2).

고찰

본 연구에서 APACHE II 점수는 중등도 이상의 예측력을 보여주고 있었다. 이전 연구에서 APACHE II 점수가 GLA 중독환자의 높은 사망 예측력을 보여주고 있었고¹⁷⁾, 신경학적인 예후 예측인자에 대해 중등도 이상의 예측력을 보여주고 있었다¹³⁾. 하지만 좋은 예후군과 나쁜 예후군 간 내원 당시 GCS가 유의미하게 차이가 있었다. 신경학적인 합병증인 의식저하, 경련, 기억상실, 호흡정지와 같은 증상이 최장 60시간의 잠복기를 가진 후 발생하는 특징을 고려하였을 때, 신경학적인 증상이 발생하기 전 명료한 환자들을 대상으로 연구를 진행할 필요가 있었고, 본 연구를 통해 내원 시 의식이 명료한 GLA 중독환자에서 APACHE II 점수가 가지는 예측력을 확인해볼 수 있었다.

APACHE II 점수는 최근에도 중독환자의 예후 지표로 연구 및 보고되고 있다. 파라퀼트 중독환자의 사망 예측인자로서 중등도 이

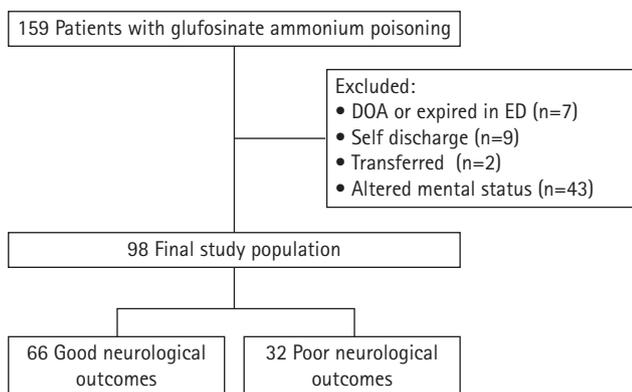


Fig. 1. Inclusion and exclusion flow chart of study population. DOA: dead on arrival, ED: emergency department.

Table 1. Patient characteristics in the good and poor neurological outcome groups

Characteristic	All (N=98)	Good neurological outcome (N=66)	Poor neurological outcome (N=32)	p-value
Age (yr)	65 (52-78)	58 (45-71)	80 (70-86)	<0.001
Male sex	65 (66.3)	45 (68.2)	20 (62.5)	0.577
Poison volume (mL)	200 (100-300)	200 (100-300)	200 (125-285)	0.982
Co-ingested with alcohol	45 (45.9)	36 (54.6)	9 (28.1)	0.013
Ingestion to ED arrival (min)	100 (58-188)	97 (58-234)	110 (52-174)	0.676
Gastric lavage	18 (18.4)	11 (16.7)	7 (21.9)	0.532
Activated charcoal	37 (37.8)	24 (36.4)	13 (40.6)	0.683
Past history				
Hypertension	41 (41.8)	23 (34.9)	18 (56.3)	0.044
Diabetes mellitus	19 (19.4)	13 (19.7)	6 (18.8)	0.911
Chronic kidney disease	2 (2)	0	2 (6.3)	0.057
Chronic liver disease	1 (1)	1 (1.5)	0	0.484
Cardiovascular disease	5 (5.1)	3 (4.6)	2 (6.3)	0.719
Chronic lung disease	6 (6.1)	2 (3.0)	4 (12.5)	0.067
Psychiatric disease	24 (24.5)			
Vital signs				
MAP (mm Hg)	98.6±17.7	100.4±17.7	94.9±17.4	0.151
HR (/min)	86.2±16.8	86.6±16.0	85.2±18.4	0.690
RR (/min)	18 (18-19)	18 (18-19)	18 (18-20)	0.225
BT (°C)	36.6±0.8	36.7±0.8	36.2±0.7	0.002
APACHE II	7 (4.25-8)	5.5 (3-7)	8.0 (7-11)	<0.001
PSS	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (1-2)	0.237
CBC				
WBC (×10 ³ /μL)	10.47 (8.24-15.02)	10.18 (8.07-13.76)	12.77 (9.90-16.21)	0.031
Hemoglobin (g/dL)	13.9 (13-15.2)	14.3 (13.2-15.7)	13.5 (12.5-14.2)	0.040
Platelet (×1,000/μL)	247.8±74.4	253.9±74.4	235.4±74.4	0.232
ESR (mm/hr)	12 (4-25)	9 (3-20)	20 (7-32)	0.030
Chemistry				
AST (IU/L)	27 (22-37)	27 (22-36)	28 (21-42)	0.982
ALT (IU/L)	19 (14-29)	19 (14-29)	17 (14-25)	0.226
BUN (mg/dL)	17.3 (13.5-21.6)	16.0 (12.7-18.4)	20.8 (17.2-26.0)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.92 (0.77-1.12)	0.89 (0.77-1.06)	1.01 (0.79-1.21)	0.059
Albumin (g/dL)	4.5 (4.1-4.8)	4.6 (4.3-4.8)	4.3 (3.9-4.7)	0.056
Amylase (U/L)	4.5 (4.1-4.8)	63 (49-101)	114 (76-192)	<0.001
Lipase (U/L)	4.5 (4.1-4.8)	32 (23-48)	35 (25-53)	0.631
Arterial blood gas analysis				
pH	7.37±0.06	7.38±0.06	7.35±0.06	0.035
PaO ₂ (mm Hg)	79 (70-87)	78 (70-86)	82 (68-89)	0.694
PaCO ₂ (mm Hg)	37.4±6.1	38.2±6.0	35.8±6.0	0.069
Base excess	-3.03±4.90	-2.04±4.96	-5.07±4.13	0.004
Lactate	1.8 (1.0-3.3)	1.9 (1.1-3.5)	1.6 (1.0-2.4)	0.138

Values are presented as median (interquartile range), number (%), or mean±standard deviation.

ED: emergency department, MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, RR: respiratory rate, BT: body temperature, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, PSS: Poisoning Severity Score, CBC: complete blood count, WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen.

Table 2. Regression analysis results for predicting poor neurological outcomes in patients with glufosinate ammonium poisoning

Variable	Univariable		Multivariable		VIF
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	
Age (yr)	1.104 (1.058–1.152)	<0.001	1.060 (0.996–1.128)	0.069	1.626
Co-ingested with alcohol	0.335 (0.135–0.835)	0.019	0.196 (0.040–0.948)	0.043	1.514
Hypertension	2.513 (1.056–5.981)	0.037	1.052 (0.248–4.556)	0.945	1.470
BT (°C)	0.384 (0.197–0.749)	0.005	0.649 (0.228–1.844)	0.419	1.614
APACHE II	1.480 (1.230–1.781)	<0.001	1.387 (1.027–1.873)	0.027	1.578
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.000 (1.000–1.000)	0.029	1.000 (0.999–1.000)	0.193	1.486
Hemoglobin (g/dL)	0.853 (0.704–1.035)	0.107			
ESR (mm/hr)	1.021 (1.000–1.042)	0.044	1.008 (0.978–1.039)	0.599	1.682
BUN (mg/dL)	1.133 (1.054–1.219)	<0.001	1.031 (0.924–1.150)	0.586	1.426
Amylase (U/L)	1.014 (1.006–1.022)	<0.001	1.071 (1.002–1.032)	0.025	1.714
pH	0.001 (0–0.964)	0.049	0.000 (0.000–137.051)	0.146	3.161
Base excess	0.870 (0.788–0.962)	0.007	1.142 (0.881–1.481)	0.393	3.663

OR: odds ratio, CI: confidence interval, VIF: variance inflation factor, BT: body temperature, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, BUN: blood urea nitrogen.

Table 3. Comparison of the performance of predictors of poor neurological outcomes in patients with glufosinate ammonium herbicide poisoning

Variable	AUROC (95% CI)	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
APACHE II	0.826 (0.746–0.912)	6.5	0.615	0.906	0.930	0.537
Amylase	0.761 (0.652–0.844)	75.5	0.692	0.781	0.865	0.556
Not co-ingested with alcohol	0.629 (0.527–0.722)		0.539	0.719	0.786	0.434

AUROC: area under receiver operating characteristics, CI: confidence interval, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

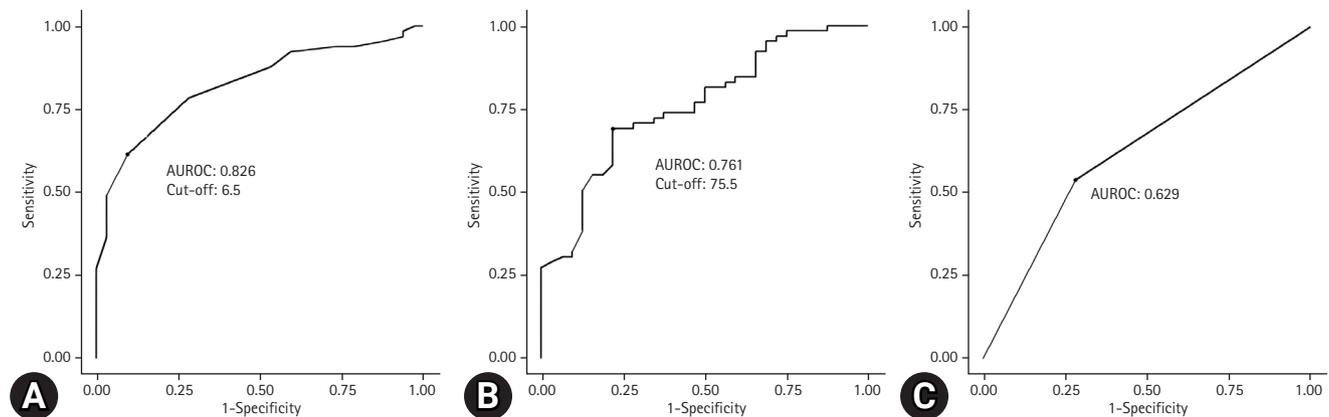


Fig. 2. Receiver operating characteristic curves for predicting mortality in patients with glufosinate ammonium herbicide poisoning: (A) APACHE II score, (B) serum amylase (U/L), and (C) no co-ingestion with alcohol. The area under the curves (AUC) with 95% confidence intervals for the APACHE II score, serum amylase (U/L) and no co-ingestion with alcohol were 0.826 (0.746–0.912), 0.761 (0.652–0.844), and 0.629 (0.527–0.722), respectively. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

상의 예측력을 보여주고 있다¹⁸). 또한 유기인계 살충제 중독환자의 사망 예측인자로도 보고되고 있다¹⁹). 유기인계 살충제 중독환자의 사망 예측인자로서 PSS, Sequential Organ Failure Assessment score와의 비교에서 APACHE II 점수는 높은 예측력을 보여주고 있다²⁰). Methanol, ethylene glycol, isopropanol과 같은 독성 알코올 중독환자의 생존 및 신경학적 예후 예측도구로도 APACHE II 점수의 유용성을 확인할 수 있다²¹). 이같이 APACHE II 점수는 중독환자의 사망 예측인자로 연구되었지만 대부분의 연구에서 의식이 명료한 환자로 제한하지는 않았고, 신경학적인 예후 예측인자로서 연구는 아직 제한적이기 때문에 본 연구를 통해 내원 당시 의식이 명료한 중독환자의 신경학적인 예후 예측에 대한 APACHE II 점수의 역할을 제시할 수 있다.

혈중 아밀라아제 상승은 유기인계 살충제, 카바메이트계 살충제, 알코올 등 물질의 중독에 의해 나타날 수 있다²²⁻²⁴). 최근 연구에서는 유기인계 중독의 예후인자로 혈중 아밀라아제가 제시되었다²⁵). 혈중 아밀라아제 증가는 췌장의 부교감신경 과잉자극으로 인해 발생할 수 있다고 보고된다²⁶). 본 연구에서도 혈중 아밀라아제가 신경학적인 예후와 연관성이 있다는 결과를 보이지만, 예측력이 높지 못했고 cutoff가 정상범위 내인 75.5 U/L으로 예측인자로 활용되기엔 어려움이 있다.

중독환자가 알코올과 동시노출이 되었을 때 임상적으로 더 나쁜 결과와 연관이 있다는 보고가 있다^{27,28}). 이는 치료과정에서의 어려움이 동반되고 더 많은 양의 중독물질 흡입으로 인한 체내 중독물질 농도의 상승과 연관이 있다고 보고되고 있다²⁸). 하지만 본 연구에서는 알코올을 섭취하지 않은 경우 나쁜 신경학적인 예후와 연관이 있었지만, 의식이 명료한 환자로 제한한 부분의 영향을 고려해야 하며, 알코올 섭취에 따른 신경학적인 예후 예측력은 낮았기 때문에 예측인자로 활용되기엔 어려움이 있다.

본 연구는 몇 가지 한계를 가지고 있다. 첫째, 단일 응급센터에서 작은 집단을 대상으로 후향적으로 진행된 연구이다. 때문에 일반화하기 힘들다. 또한 퇴원한 환자의 경과에 대한 자료를 수집하지 못하였기 때문에 장기적인 신경학적인 예후를 파악하기 어렵다. 둘째, 본 연구의 포함기간은 2018년에서 2022년으로 코로나바이러스 감염증 (coronavirus disease 2019) 유행기간이 부분적으로 포함되어 있지만, 그로 인한 응급실 및 병원의 진료체계의 변화가 고려되지 않았다. 셋째, 선택 비फल림(selection bias)이 발생했을 가능성이 있다. 연구에서 제외된 환자 중 70%가 넘는 43명의 환자가 의식상태의 변화를 보이는 환자들이다. 이는 환자의 평소 의식상태에 대한 보호자의 주관적인 진술을 바탕으로 기록되기 때문에 정확도가 떨어질 수 있다. 또한 타병원에서의 치료 중 전원된 환자의 경우 실제 APACHE II 점수가 정상화되었을 가능성이 있다. 넷째, 음독량과 노출시간이 정확하지 않을 수 있다. 중독사고에서 환자 스스로 정확한 음독량과 음독 시간을 알고 있거나 진술하는 경우는 드물며, 보호자의 진술을 바탕으

로 역으로 추정하기 때문에 정확히 파악하기 힘들다. 따라서 GLA 중독환자들에 대한 전향적 다기관 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

의식이 명료한 GLA 중독환자에 대한 APACHE II 점수는 신경학적 예후를 예측할 수 있는 유용한 지표로 생각되지만 여러 제한점이 가진다. 추후 이를 활용하여 보완된 예후 예측도구를 만든다면 GLA 중독환자의 신경학적 예후 예측에 큰 도움이 될 것이라 기대된다.

ORCID

Rok Lee	https://orcid.org/0009-0007-6032-9835
Tae Yong Shin	https://orcid.org/0000-0002-3937-8516
Hyung Jun Moon	https://orcid.org/0000-0001-9985-8100
Hyun Jung Lee	https://orcid.org/0000-0001-7768-7697
Dongkil Jeong	https://orcid.org/0000-0002-8062-1274
Dongwook Lee	https://orcid.org/0000-0002-9243-920X
Sun In Hong	https://orcid.org/0000-0003-2575-2084
Hyun Joon Kim	https://orcid.org/0000-0001-8198-8740

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

REFERENCES

- Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K, Kohda Y, Tanaka T, Honda H, et al. A toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:305-8. <https://doi.org/10.1191/096032799678840110>
- Kang JH, Jin YH, Lee JB. Clinical considerations of intoxication caused by a herbicide containing glufosinate ammonium: 6 cases analysis. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:652-8.
- Hack R, Ebert E, Ehling G, Leist KH. Glufosinate ammonium: some aspects of its mode of action in mammals. *Food Chem Toxicol* 1994;32:461-70. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(94\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0278-6915(94)90043-4)
- Mao YC, Hung DZ, Wu ML, Tsai WJ, Wang LM, Ger J, et al.

- Acute human glufosinate-containing herbicide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:396-402. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.676646>
5. Lee DS, Choi KH. A study of predicting the severity following glufosinate ammonium containing herbicide poisoning experienced in single emergency medical institution. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2019;17:7-13. <https://doi.org/10.22537/jksct.2019.17.1.7>
 6. Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:35-9. <https://doi.org/10.1177/096032719801700106>
 7. Oh TH, Lee JB, Jin YH, Jeong TO, Jo SO, Kim SE, et al. Difference of ammonia level as predictor of delayed neurologic complication in patients with glufosinate ammonium herbicide poisoning presented with alert mentality. *J Korean Soc Emerg Med* 2016;27:429-35. <https://doi.org/10.0000/jksem.2016.27.5.429>
 8. Lee SW, Hong YS, Kwon WY, Park JS, Eo EK, Oh BJ, et al. Epidemiology and clinical analysis of poisoning of glufosinate herbicide-multicenter study. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2007; 5:36-42.
 9. 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;15:75-9.
 10. Ko EN, Kim DH, Lee SH, Jeong JH, Lee SB, Sung A, et al. Initial serum ammonia as a predictor of mortality in patients with acute glufosinate ammonium herbicide poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2020;18:136-40. <https://doi.org/10.22537/jksct.2020.18.2.136>
 11. Park KN, Lee MH, Choi HS, Park JY, Han DS, Sohn JH, et al. APACHE III score as a prognostic parameter in acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:508-15.
 12. Wagner DP, Knaus WA, Draper EA. Statistical validation of a severity of illness measure. *Am J Public Health* 1983;73:878-84. <https://doi.org/10.2105/ajph.73.8.878>
 13. Yoo DH, Lee JW, Choi JH, Jeong DK, Lee DW, Lee YJ, et al. Utility of the APACHE II score as a neurologic prognostic factor for glufosinate intoxicated patients. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2016;14:107-14. <https://doi.org/10.22537/jksct.2016.14.2.107>
 14. Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score: grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13. <https://doi.org/10.3109/15563659809028940>
 15. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
 16. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004;110:3385-97. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147236.85306.15>
 17. Lee JH, Kim YW. Prognostic factor determination mortality of acute glufosinate-poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 2019; 38:129-35. <https://doi.org/10.1177/0960327118783534>
 18. Kaur H, Chandran VP, Rashid M, Kunhikatta V, Poojari PG, Bakkannavar SM, et al. The significance of APACHE II as a predictor of mortality in paraquat poisoning: a systematic review and meta-analysis. *J Forensic Leg Med* 2023;97:102548. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2023.102548>
 19. Adalarasan V, Selvam N. Evaluating the use of APACHE II score in predicting the severity and clinical outcomes of organophosphorous poisoning: original study. *Indian J Forensic Med Toxicol* 2023;17:170-4. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v17i2.19198>
 20. Moorthy K, Manju Priya S, Rajesh K, Devendra Prasad K. Comparison of the Poisoning Severity Score, Sequential Organ Failure Assessment Score, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score with lactate to assess the outcome in acute organophosphorus poisoning. *Indian J Forensic Med Toxicol* 2023;17:82-5. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v17i2.19181>
 21. AlSamh DA, Kramer AH. Neurologic complications in critically ill patients with toxic alcohol poisoning: a multicenter population-based cohort study. *Neurocrit Care* 2023 Sep 11 [Epub]. <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01821-2>
 22. Bloch RS, Weaver DW, Bouwman DL. Acute alcohol intoxication: significance of the amylase level. *Ann Emerg Med* 1983;12:294-6. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(83\)80511-3](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(83)80511-3)
 23. Eckfeldt JH, Kershaw MJ. Hyperamylasemia following methyl

- alcohol intoxication: source and significance. *Arch Intern Med* 1986;146:193-4. <https://doi.org/10.1001/archinte.146.1.193>
24. Hsiao CT, Yang CC, Deng JF, Bullard MJ, Liaw SJ. Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:343-7. <https://doi.org/10.3109/15563659609013800>
25. Zobeiri M. Serum amylase as a prognostic marker of organophosphate poisoning. *J Inj Violence Res* 2021;13:117-20. <https://doi.org/10.5249/jivr.v13i2.1632>
26. Dagli AJ, Shaikh WA. Pancreatic involvement in malathion: anticholinesterase insecticide intoxication: a study of 75 cases. *Br J Clin Pract* 1983;37:270-2. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.1983.tb07199.x>
27. Dhanarisi J, Perera S, Wijerathna T, Gawarammana I, Shihana F, Pathiraja V, et al. Relationship between alcohol co-ingestion and clinical outcome in pesticide self-poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol* 2023;58:4-12. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agac045>
28. Dhanarisi HKJ, Gawarammana IB, Mohamed F, Eddleston M. Relationship between alcohol co-ingestion and outcome in profenofos self-poisoning: a prospective case series. *PLoS One* 2018;13:e0200133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200133>

급성 독성 알코올 중독에 대한 후향적 분석

김진, 이유진, 안태규, 강수

인하대학교 의과대학 응급의학교실

A retrospective analysis of toxic alcohol poisoning

Jin Kim, M.D., Yu Jin Lee, M.D., Tae Kyu Ahn, M.D., Soo Kang, M.D.

Department of Emergency Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Received: October 5, 2023

Revised: November 1, 2023

Accepted: November 5, 2023

Corresponding author:

Soo Kang

Department of Emergency
Medicine, Inha University Hospital,
Inha University College of
Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu,
Incheon 22332, Korea
Tel: +82-32-890-3128
Fax: +82-32-890-2588
E-mail: drpeace@inha.ac.kr

Purpose: This study aimed to compare the clinical features of methanol and ethylene glycol poisoning.

Methods: This single-center retrospective observational study included patients with toxic alcohol poisoning who visited a regional emergency medical center. Patients with methanol and ethylene glycol poisoning from January 2004 to June 2023 were selected for the study using diagnostic codes.

Results: Twenty-two patients with toxic alcohol poisoning visited during the study period, with 11 patients for each category. Compared to methanol poisoning, ethylene glycol poisoning patients were more likely to have consumed alcohol for suicidal purposes ($n=4$ [36.36%] vs. $n=8$ [72.73%]) and were more likely to be drowsy ($n=0$ vs. $n=6$ [54.55%], $p=0.016$). The anion gap (25.43 ± 8.35 mmol/L vs. 13.22 ± 6.23 mmol/L, $p=0.001$) and lactic acid levels (1.785 [1.3–2.785] mmol/L vs. 9.90 [4.20–11.81] mmol/L, $p=0.007$) were higher in ethylene glycol poisoning patients than in methanol poisoning patients. Among alcohol dehydrogenase blockers, oral ethanol was administered to 10 patients (45.45%) ($n=4$ [36.36%] vs. $n=6$ [54.55%]), and intravenous ethanol was administered to six patients ($n=4$ [36.36%] vs. $n=2$ [18.18%]). Fomepizole was administered to two patients (9.09%) each, and renal replacement therapy was non-significantly more common in patients with ethylene glycol poisoning ($n=8$ [72.73%] vs. $n=3$ [27.27%], $p=0.128$). Three patients had delays in diagnosis and treatment, and while there were no fatalities, one patient was left with permanent vision damage.

Conclusion: Because these are uncommon types of poisoning and the clinical presentation is difficult to recognize early, healthcare providers should be familiar with toxic alcohol types and screen for them to ensure proper diagnosis and treatment.

Keywords: Methanol, Ethylene glycol, Poisoning, Diagnosis

서론

독성 알코올에 의한 중독은 심각한 세포 기능 저하 및 치명적인 임상 경과를 유발할 수 있지만 비특이적인 증상 때문에 진단과 치료가 지연될 수 있다¹⁾. 진단의 지연은 회복될 수 없는 장기 손상 또는 사망까지 이를 수 있기 때문에 빠른 진단 및 치료가 필요하다²⁾.

독성 알코올은 그 자체로 직접적인 독성을 나타내기보다는 대사산

물에 의하여 독성 효과를 일으킬 수 있다. 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)에 의해 첫 번째 대사산물을 형성시키고 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase, ALDH)에 의한 추가적인 대사과정을 거치게 된다. 이 과정을 거쳐 메탄올 중독에서는 포름산염(formic acid), 에틸렌 글리콜 중독에서는 글리콜산(glycolic acid)이 만들어지며 독성 알코올 중독에서 주요 독성 대사산물로 작용하게 된다³⁾.

만일 조기 진단 및 치료가 이루어지지 않으면 메탄올 중독은 영구적인 시력장애, 신경 손상을 유발할 수 있으며, 에틸렌 글리콜 중독은 중추신경계 독성, 심폐부전, 급성 신손상을 초래하게 된다. 하지만 흔하지 않은 중독이며 환자의 의식상태 저하로 병력청취가 원활하지 않을 경우 초기에 인지하기 어렵다^{4,5}. 또한 환자가 음독물질을 식별하지 못하거나 의도적인 중독인 경우 음독물질에 대한 정보를 받지 못해 증상이나 검사결과에 따른 의료진의 임상적인 판단에만 의존해야 하는 경우에도 진단이 지연될 수 있다⁶. 국내의 경우 독성 알코올 중독에 대한 원저는 2012년 Rhee 등⁷의 전반적인 고찰, 2017년 Song 등⁸의 에틸렌 글리콜 중독환자에 대한 체외제거법 외에 전문한 실정으로 저자들은 급성 알코올 중독으로 내원했던 환자들에 관한 추가적인 고찰 및 메탄올 중독과 에틸렌 글리콜 중독의 비교를 통해 응급실의 의료진이 급성 알코올 중독환자에 대한 진단 및 치료에 도움이 되기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1. 대상 환자

본 연구는 2004년 1월부터 2023년 6월까지 인하대병원 응급의료센터에 내원한 독성 알코올 중독환자의 의무기록 검토를 통한 후향적 관찰연구이다. 대상기간 동안 응급의료센터를 방문한 환자 중 진단 코드가 T51.1 (toxic effect of methanol), T52.3 (toxic effect of glycols), T52.8 (toxic effect of other alcohols)였던 환자들의 의무기록을 확인하였다. 각 환자에서 인구학적 특성으로 나이, 성별을 조사하였으며, 독성학적 특성으로 음독 사유, 추정 음독량, 추정 음독 일시, 응급실 도착 일시를 조사하였다. 추정 음독량은 한모금인 경우 남성은 21 mL, 여성은 14 mL로 계산하였으며, 여러 모금을 삼킨 경우 남성은 12 mL, 여성은 8 mL로 계산하였다⁹. 추가적으로 응급실 내원 당시 의식상태, 활력징후, 실험실 검사를 조사하였다. 내원 당시 실험실 검사는 증가된 음이온차이(anion gap) 대사성 산증과 삼투질 농도 차이(osmolar gap)를 확인하기 위해 동맥혈 검사 및 전해질 수치, 혈청 삼투질 농도(measured serum osmolarity), 혈중 요소질소농도(blood urea nitrogen), 혈당, 혈중 에탄올 농도를 조사하였다. 독성 알코올의 추정 농도는 각 물질의 분자량을 고려하여 메탄올은 1 mg/dL당 삼투질 농도 기여도가 0.309 mOsm/kgH₂O이고 에틸렌 글리콜은 0.16 mOsm/kgH₂O로 삼투질 농도 차이를 이용하여 계산하였다. 입원기간 중 발생한 합병증(황문근용해증, 간손상, 급성 신장 손상, 급성 췌장 손상, 흡인성 폐렴)을 확인하기 위해 creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, amylase, lipase, 흉부 단층촬영 또는 전산화 단층촬영 소견을 조사하였다. 입원기간 중 합병증은 저혈압(수축기 혈압 < 90 mmHg 또

는 혈압 유지를 위해 승압제를 사용한 경우), 간독성(ALT > 100 IU/L), 황문근용해증(creatinine > 1,000 IU/L), 급성 신장 손상(기저치의 0.3 mg/dL 이상 또는 50% 이상 증가), 급성 췌장 손상(lipase > 100 IU/L) 이상으로 정의하였다^{10,11}. 환자의 치료과정도 조사하였다. 중탄산나트륨 투여 여부, 알코올 탈수소효소 억제제 종류와 투여 경로, 승압제 사용 유무, 신대체요법(renal replacement therapy), 기계호흡(mechanical ventilation) 시행 여부를 조사하였다. 치료결과 및 예후 평가를 위해 응급실 치료결과 및 입원기간 및 중환자실 입원기간도 조사하였다. 본 연구는 연구윤리심의위원회 (institutional review board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(IRB no., 2023-10-003).

2. 통계분석

통계분석은 SAS ver. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 프로그램을 이용하였다. 2범주로 구성된 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였으며 3개 이상의 범주로 구성된 범주형 변수는 다중검정 보정을 위해 Fisher's exact test with the permutation resampling method를 사용하여 분석하였다. 범주형 변수의 결과는 빈도와 백분율로 표현하였다. 연속형 변수는 Shapiro-Wilk 정규성 검정을 시행하여, 정규분포를 따르는 변수는 Student *t*-test를 시행하였고, 평균과 표준편차로 표현하였다. 정규성 검정상 정규분포를 따르지 않는 변수는 Mann-Whitney *U* test를 시행하였고, 중앙값과 사분위로 표현하였다. 검사에 대한 통계학적 유의성은 *p*값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결과

1. 연구대상자의 임상독성학적 특징

연구기간에 총 24명의 독성 알코올 중독환자가 내원하였다. 이 중 2명이 에탄올 음독으로 밝혀져 연구대상에서 제외되었다. 2013년을 기준으로 메탄올 중독환자는 2011년에 4명이 내원한 이후 10년 동안 4명이 내원한 반면, 에틸렌 글리콜 중독환자는 8명이 내원하였다 (Fig. 1).

대상 환자의 연령의 중앙값은 39세(사분위수, 20-45세)였으며, 남자는 14명(63.6%)이었고, 메탄올 중독, 에틸렌 글리콜 중독 모두 11명(50%)이었다(Table 1). 중독유발물질은 메탄올의 경우 100% 메탄올 5명, 희석된 메탄올 3명, 그 외 선박연료, 락커시너, 워셔액 각 1명, 에틸렌 글리콜의 경우 모두 부동액(11명)이었다. 자살 목적의 음독 환자는 12명(54.55%)이었으며 9명(40.91%)은 실수로 복용하였으며 나머지 1명(4.55%)은 타살에 의한 음독으로 밝혀졌다. 메탄올

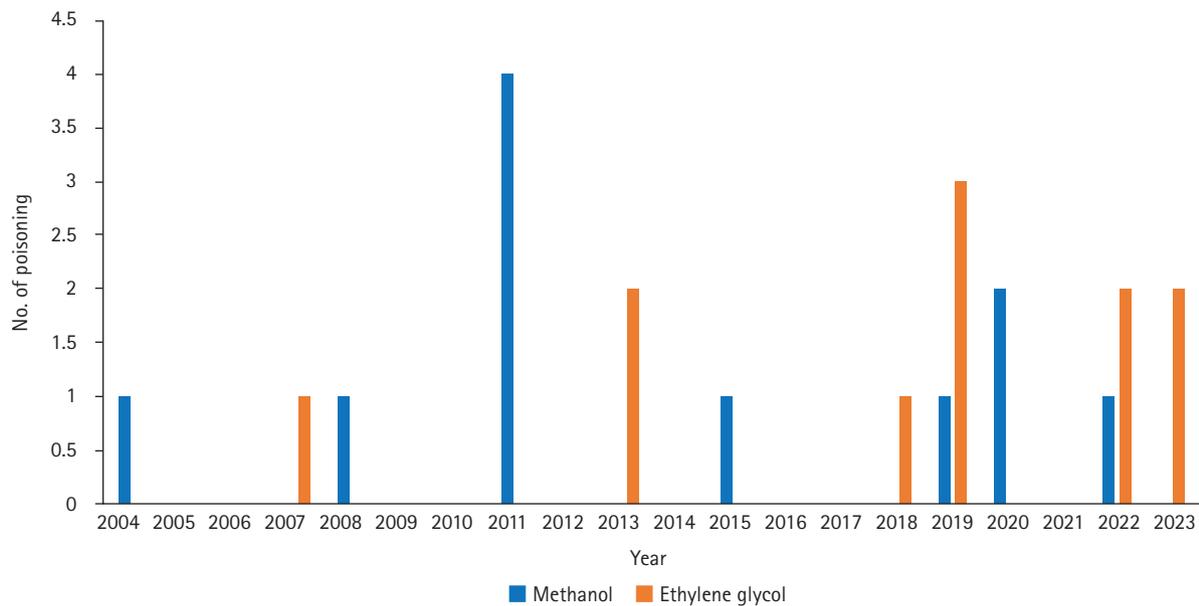


Fig. 1. Annual frequency of toxic alcohol poisoning.

Table 1. Comparison of clinicotoxicologic characteristics according to the type of toxic alcohol poisoning

Characteristic	Total (n=22)	Methanol (n=11)	Ethylene glycol (n=11)	p-value
Demographic factors				
Age (yr)	39 (20–45)	30 (16–44)	39 (33–62)	0.065
Male	14 (63.64)	7 (63.64)	7 (63.64)	1
Cause				
Suicide	12 (54.55)	4 (36.36)	8 (72.73)	0.08
Accident	9 (40.91)	7 (63.64)	2 (18.18)	
Homicide	1 (4.55)	0	1 (9.09)	
Described amount (mL)	180 (20–250)	20.5 (14–180)	250 (200–300)	0.009*
Time to ED (hr)	5.79 (1.53–14.26)	3.63 (1.18–6.50)	9.325 (1.88–16.53)	0.576
Mental status				
Alert	13 (59.09)	9 (81.82)	4 (36.36)	0.083
Drowsy	6 (27.27)	0	6 (54.55)	0.016*
Stupor	3 (13.64)	2 (18.18)	1 (9.09)	1
Vital signs				
Systolic blood pressure (mmHg)	126.13±27.76	116.54±16.10	135.72±34.01	0.112
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.90±18.47	71.36±13.60	88.45±19.26	0.026*
Heart rate (beat/min)	87.27±19.63	79.27±16.82	95.27±19.63	0.053
Respiratory rate (breaths/min)	18 (18–18)	18 (18–18)	18 (16–22)	0.5
SpO ₂	97.05±1.80	97.55±1.40	96.55±2.07	0.2

Values are presented as number (%) for categorical variables and mean±standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables.

ED: emergency department, SpO₂: oxygen saturation.

* $p < 0.05$.

의 경우 가장 많은 비율은 실수로 복용한 7명(63.64%)이었지만 에틸렌 글리콜의 경우 자살 목적의 음독이 8명(72.73%)으로 가장 높은 비율을 보였다. 추정된 복용량의 중앙값은 180 mL(사분위수, 20–250 mL)로 에틸렌 글리콜 중독환자에서 통계학적으로 의미 있게 높

았다(중앙값[사분위수]: 20.5 mL [14–180 mL] vs. 250 mL [200–300 mL], $p = 0.009$). 음독 후 응급실까지 5.79시간(사분위수, 1.53–14.26시간) 만에 내원하였다. 내원 시 의식상태는 alert 13명(59.09%), drowsy 6명(27.27%), stupor 3명(13.64%)이었다. 사고에 의한 경우

1명(11.11%)의 환자만 의식 변화를 보였으나 음독에 의한 경우 7명(58.34%)에서 응급실 내원 시 의식 변화가 관찰되었다. 메탄올의 경우 2명(18.18%)에서만 의식 변화가 관찰되었지만 에틸렌 글리콜의 경우 7명(63.64%)에서 의식 변화가 관찰되었다. Drowsy 의식상태를 보이는 환자의 빈도는 에틸렌 글리콜 중독환자에서 6명(54.55%), 메탄올 중독환자에서는 없었으며 에틸렌 글리콜 중독환자에서 유의하게 높았다($p=0.016$). 수축기 혈압의 중앙값은 126.13 ± 27.76 mmHg, 이완기 혈압의 평균은 79.91 ± 18.47 mmHg, 맥박수의 평균은 분당 87.27 ± 19.63 회, 분당 호흡수의 중위수는 18회, 경피적 산소포화도는 평균 $97.05\% \pm 1.80\%$ 였다. 통계학적으로 유의한 차이를 보인 활력징후는 이완기 혈압이 있었다($p=0.026$). 응급실 내원 시 주증상은 의식저하 7명, 어지럼증 3명, 복통 및 메스꺼움 2명, 비정상적 행동, 오한, 심와부 통증, 눈의 불편감, 떠있는 감각, 보행 실조, 두통, 과민, 구토 1명 순으로 관찰되었다. 개별 환자의 상세한 임상독성학적 특징은 Supplement 1에 정리되어 있다.

2. 검사실 결과

음이온 차이의 평균은 19.32 ± 9.52 mmol/L로 16명에서 증가되어 있었으며 에틸렌 글리콜 중독환자에서 통계학적으로 의미 있게 높았다(13.22 ± 6.23 mmol/L vs. 25.43 ± 8.35 mmol/L, $p=0.0009$). 삼투질 농도 차이의 중앙값은 28.59 moSm/kgH₂O(사분위수, 9.95-75 moSm/kgH₂O)였으며 15명에서 증가되어 있었다. 추정된 독성 알코올의 농도의 중앙값은 153.24 mg/dL(사분위수, 59.37-561.61 mg/dL)였으며 메탄올의 추정 농도의 중앙값은 92.51 mg/dL(사분위수, 20.85-242.72 mg/dL)였으며 에틸렌 글리콜의 추정 농도의 평균은 348.66 ± 292.80 mg/dL였다. Creatinine의 중앙값은 0.89 mg/dL(사분위수, 0.83-0.97 mg/dL)였으며 3명에서 증가된 소견이 관찰되었다. AST의 중앙값은 26 IU/L(사분위수, 19-32

IU/L)였으며 3명에서 증가한 소견을 보이고 ALT의 중앙값은 18.5 IU/L(사분위수, 13.0-29.0 IU/L)로 4명에서 증가한 소견을 보였다. CPK의 평균은 175 ± 117.24 IU/L였으며 7명에서 증가된 소견을 보였다. Amylase의 중앙값은 79.5 IU/L(사분위수, 54-99 IU/L)였으며 3명에서 증가되었고 lipase의 중앙값은 23 IU/L(사분위수, 17-39 IU/L)로 4명에서 증가된 소견을 보였다. 젖산의 중앙값은 2.90 mmol/L(사분위수, 1.77-10.97 mmol/L)로 12명의 환자에서 증가된 소견이 관찰되었으며 에틸렌 글리콜 중독환자에서 통계학적으로 의미 있게 높았다(중앙값[사분위수]: 1.785 mmol/L [1.3-2.78 mmol/L] vs. 10.97 mmol/L [4.20-11.81 mmol/L], $p=0.009$). 개별 환자의 상세한 실험실 결과 소견은 Table 2에 정리되어 있다.

3. 치료 및 임상 경과

3명의 환자를 제외하고 19명(86.36%)이 입원하였으며, 메탄올 중독 환자 중 7명(63.64%), 에틸렌글리콜 중독환자 중 10명(90.91%)이 중환자실로 입원하였다. 입원환자의 입원 병일의 중앙값은 9일(사분위수, 6-16일)이었으며 중환자실 입원 병일의 중앙값은 5일(사분위수, 4-9일)로 메탄올 중독환자와 에탄올 중독환자 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 12명(54.55%)의 환자에게 중탄산나트륨이 투여되었으며 메탄올 중독환자 중 5명(45.45%), 에틸렌 글리콜 중독환자 중 7명(63.64%)에게 투여되었다. 억제 해독제는 14명(68.18%)에게 투여되었다. 비위관을 통하여 10명(45.46%)에게 에탄올이 투여되었으며 6명(27.28%)에게 정주용 에탄올이 투여되었다. 포도피졸은 2명(9.1%)에게 투여되었다. 신대체요법은 11명(50%)에게 시행되었으며 통계학적으로 유의하지는 않았지만 신대체요법을 시행한 환자는 메탄올 중독환자에서 3명(27.27%), 에틸렌 글리콜 중독환자에서 8명(72.73%)으로 에틸렌 글리콜 중독환자에서 더 많았다. 입원기간 중 발생한 합병증으로는 흡인성 폐렴이 7명(31.82%)으

Table 2. Comparison of laboratory findings according to the type of toxic alcohol poisoning

Variable	Total	Methanol	Ethylene glycol	p-value
Anion gap (mmol/L)	19.32±9.52	13.22±6.23	25.43±8.35	0.001*
Osmolar gap (moSm/kgH ₂ O)	28.59 (9.95-75.00)	23.47 (6.44-60.70)	43.71 (12.25-90.28)	0.288
Estimated concentration (mg/dL)	153.24 (59.37-561.11)	92.51 (20.85-242.71)	273.20 (76.55-564.26)	0.146
BUN (mg/dL)	10.75 (8.10-16.30)	10.9 (8.7-16.3)	9 (6.90-17.10)	0.582
Creatinine (mg/dL)	0.89 (0.83-0.97)	0.86 (0.80-0.93)	0.95 (0.83-1.54)	0.153
AST (IU/L)	26 (19-32)	28 (19-34)	25 (17-30)	0.496
ALT (IU/L)	18.50 (13-29)	20 (13-29)	18 (10-29)	0.746
CPK (IU/L)	175±117.24	134.64±53.80	219.40±152.14	0.123
Amylase (IU/L)	79.50 (54-99)	67 (51-101)	83 (54-99)	0.627
Lipase (IU/L)	23 (17-39)	24 (19-62)	21 (11-34)	0.276
Lactic acid (mmol/L)	3.075 (1.77-10.97)	1.785 (1.30-2.785)	9.90 (4.20-11.81)	0.007*

Values are presented as mean±standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables. BUN: blood urea nitrogen, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, CPK: creatine phosphokinase. * $p<0.05$.

로 가장 많았으며 에틸렌 글리콜 중독환자에서 급성 췌장 손상을 제외한 흡인성 폐렴(45.45%), 쇼크(36.36%), 횡문근융해증(18.18%), 간독성(27.27%), 급성 신장 독성(36.36%)이 메탄올 중독환자보다 더 많이 발생하였다. 메탄올 중독환자 중 1명은 영구적인 시력손상을 입은 채 퇴원하였으며 에틸렌 글리콜 중독환자 중 2명이 투석을 지속하지는 않았지만 신장 손상을 완전히 회복하지 못하였으며 1명은 기관절개튜브 삽입 상태로 퇴원하였다. 개별 환자의 상세한 치료 및 임상 경과는 Table 3에 정리되어 있다.

고찰

본 연구는 독성 알코올 중독으로 응급실에 내원한 환자들을 대상으로, 임상적 고찰 및 메탄올 중독환자와 에틸렌 글리콜 중독환자를 비교한 연구이다. 본 연구에 앞서서 2012년 Rhee 등⁷⁾은 독성 알코올 중독환자에 대한 고찰에 대한 선행연구를 발표하였지만, 이후 보건복지부 주도의 응급 해독제 비축 사업 및 메탄올 위셔액 생산 금지 이후로는 독성 알코올 중독 고찰에 관한 연구는 없으며 흔하지 않지만 독성 알코올 중독은 진단되지 않는 경우 영구적인 시력 소실이나 신손상을 일으킬 수 있는 중독이기 때문에 본 연구를 시행하였다.

국내의 경우 독성 알코올의 전체 유병률에 관한 연구는 없지만 건강보험심사평가원의 의료통계에 의하면 2010년부터 2022년까지 메탄올 중독환자는 총 583명으로 2017년 69명 이후 감소 추세로 2022년에는 22명이 보고되었다. 에틸렌 글리콜 중독환자는 2010년부터 2022년까지 총 2,107명으로 2010년 320명 이후 매년 감소하여 2022년에는 71명이 보고되었다. Song 등⁸⁾의 연구에 의하면 에틸렌 글리콜 중독환자의 92.9%가 자살 목적의 음독이었으며 본 연구에서도 72.73%가 자살 목적의 음독으로 국내 에틸렌 글리콜 중독환자는 자살 목적의 음독이 많음을 유추할 수 있다.

메탄올 중독의 증상 및 증후는 일반적으로 중추신경계, 안과, 소화기계 증상으로 제한된다¹²⁾. 또한 흔치 않지만 급성 신장 손상, 급성 췌장 손상, 간독성에 대한 보고도 있다.

에틸렌 글리콜 독성의 임상양상은 전통적으로 신경계 단계, 심폐기능 단계, 신장 단계 3단계로 나타난다. 신경계 단계는 에탄올 중독과 유사하며 노출 후 30분에서 12시간 동안 지속되어 말이 어눌해지고 운동 실조, 메스꺼움, 구토를 동반한 후 졸음과 혼수 상태가 증가한다. 심폐기능 단계는 음독 후 12시간에서 36시간 사이에 발생하며 환자는 빈맥, 고혈압에 이어 저혈압, 빈호흡, Kussmaul 호흡, 울혈성 심부전, 폐부종의 증상을 보인다. 신장 단계는 음독 후 24-72시간

Table 3. Comparison of treatment and clinical outcomes according to the type of toxic alcohol poisoning

Variable	Total	Methanol	Ethylene glycol	p-value
ED disposition				0.379
GW admission	2 (9.09)	2 (18.18)	0	
ICU admission	17 (77.27)	7 (63.64)	10 (90.91)	
Discharge	3 (13.64)	2 (18.18)	1 (9.09)	
Hospital days	9 (6-16)	8 (5-12)	9.5 (6-27)	0.359
ICU stay	5 (4-9)	5 (3-6)	5 (4-16)	0.468
ADH blocker				
Ethanol (oral)	10 (45.45)	6 (54.55)	4 (36.36)	0.669
Ethanol (intravenous)	6 (27.27)	2 (18.18)	4 (36.36)	0.635
Fomepizole	2 (9.09)	1 (9.09)	1 (9.09)	1
RRT				0.128
None	11 (50.00)	8 (72.73)	3 (27.27)	
HD	5 (22.73)	2 (18.18)	3 (27.27)	
CRRT	3 (13.64)	1 (9.09)	2 (18.18)	
HD+CRRT	3 (13.64)	0	3 (27.27)	
Mechanical ventilation	9 (40.91)	3 (27.27)	6 (54.55)	0.387
In-hospital complications				
Shock	6 (27.27)	2 (18.18)	4 (36.36)	0.635
Rhabdomyolysis	3 (13.64)	1 (9.09)	2 (18.18)	1
Hepatotoxicity	4 (18.18)	1 (9.09)	3 (27.27)	0.587
Nephrotoxicity	4 (18.18)	0	4 (36.36)	0.09
Pancreatic injury	3 (13.64)	3 (27.27)	0	0.214
Aspiration pneumonia	7 (31.82)	2 (18.18)	5 (45.45)	0.361

Values are presented as number (%) for categorical variables and median (interquartile range) for continuous variables.

ED: emergency department, GW: general ward, ICU: intensive care unit, ADH: alcohol dehydrogenase, RRT: renal replacement therapy, HD: hemodialysis, CRRT: continuous renal replacement therapy.

후에 발생하며 혈뇨, 옆구리 통증, 핏뇨를 동반한 세뇨관 괴사부터 진행성 신장 손상을 포함할 수 있다¹³⁾. 본 연구에서도 에틸렌 글리콜 음독 환자 중 7명(63.64%)이 의식 변화를 보였으며 4명(36.36%)에서 급성 신장 손상이 발생하였다. 2012년 Rhee 등⁷⁾의 연구에 의하면 3명(33.3%)이 급성 신장 손상이 발생하였으며 2017년 Song 등⁸⁾의 연구에 의하면 6명(42.9%)이 급성 신장 손상이 발생하였으며 개별 연구에 포함된 대상자 수는 적지만 에틸렌 글리콜 중독에 의한 급성 신장 손상의 발생률은 30%-50%로 유추할 수 있다.

독성 알코올은 혈청 삼투압과 삼투질 농도 차이를 증가시키며 대사과정 후 유기산 음이온이 축적하면 음이온 차이가 증가한다. 삼투질 농도 차이가 증가된 경우 독성 알코올 음독을 의심할 수 있지만 음독과정에서 다양하게 나타날 수 있기 때문에 삼투질 농도 차이의 정상조건이 독성 알코올 음독을 배제할 수 없다¹⁴⁾. 본 연구에서도 5명(25%)이 정상조건을 보였으며 이전 연구에서도 6명(31.5%)에서 정상 삼투질 농도 차이 결과를 보였다⁷⁾. 기저 음이온 차이가 낮은 경우 많은 유기산 음이온의 축적에도 불구하고 음이온 차이가 정상 상한선 이상으로 올라가지 않을 수 있으며 대사과정이 진행되며 유기산 음이온이 축적되기 때문에 내원 당시 음이온 차이는 정상일 수 있다¹⁵⁾. 본 연구와 이전 연구에서도 5명(23.8%)에서 정상조건을 보였다⁷⁾.

메탄올과 에틸렌 글리콜의 대사산물에 의한 무산소 대사과정의 유도 및 조직 저산소증의 결과로 젖산 산증이 발생할 수 있다. 본 연구에서도 12명(66.67%)의 환자에서 젖산 산증 소견을 보였다. 글리콜산(glycolic acid)은 젖산과 구조적으로 유사하여 현장 진단검사서 구분이 안 될 수 있으며 실제보다 증가된 잘못된 젖산 결과를 보일 수 있다. 이와 같은 현장 진단검사와 실험실 검사결과에서 측정된 젖산 차이는 에틸렌 글리콜 중독의 진단에 사용될 수도 있다¹⁶⁾. 본 연구에서도 에틸렌 글리콜 중독환자 중 5명(62.5%)이 현장 진단검사와 실험실 검사결과 차이가 증가된 소견을 보였으며 음독 병력이 모호하거나 삼투질 농도 차이 또는 음이온 차이가 정상인 경우 에틸렌 글리콜 진단에 도움이 될 것이라 생각한다.

독성 알코올 중독환자는 독성 알코올의 대사를 억제하는 치료와 독성 알코올과 그 대사물을 체외로 제거하는 치료가 필수적이다¹⁷⁾. 본 연구에서 억제 해독제가 투여되지 않은 7명의 환자 중 4명은 섭취량이 소량이기 때문에 투여 적응증이 되지 않았지만, 3명의 환자는 응급실 내원 당시 독성 알코올 중독을 의심하지 못하고 입원 또는 퇴원 후에 진단되어 억제 해독제가 투여되지 못했다. 증례 11번 환자의 경우 조현병 환자로 음독 부인 및 이상 행동으로 입원 후 진단이 되었으며 증례 17번 환자는 초진을 시행한 의료진이 독성 알코올을 부식성 손상으로 잘못 인지하였으며 증례 20번 환자는 의식 저하 및 가족의 고의로 인한 음독으로 퇴원 후 진단이 되었다. 국내에서는 2011년 보건복지부 주도의 사업으로 거점병원 응급의료센터에 포메피졸, 정주용 에탄올이 비축 및 보급되고 있으며 본 연구에서도 2015년 이후로 경구용 에탄올만을 사용한 경우는 1명 밖에 없었다.

반면, 포메피졸 사용과 관련된 본 연구의 결과를 살펴보면 포메피졸이 투여된 경우는 소아와 고령의 중증 환자에서 2명에게 사용되었다. 포메피졸은 에탄올과 비교하여 알코올 탈수효소에 대한 강한 친화력 및 지속적인 약물농도 관리가 필요하지 않고 중추신경억제가 없으며 체외제거법의 사용을 줄일 수 있다는 보고로, 미국 Food and Drug Administration에서 승인 후 독성 알코올 중독에서 널리 이용되고 있지만 고가의 해독제임을 고려하여 응급해독제 수급계획을 세워야 할 것으로 판단된다^{18,19)}.

독성 알코올 중독에서 신대체요법은 일반적으로 중증의 대사성 산증, 메탄올 또는 에틸렌 글리콜 농도 50 mg/dL 이상, 적절한 치료에도 불구하고 활력징후의 악화, 시력의 이상 또는 급성 신장 손상 발생 시 사용된다^{12,20,21)}. 본 연구에서는 에틸렌 글리콜 중독에서 신대체요법을 적용한 환자가 많았지만 신대체요법을 시행한 11명의 환자 중 9명의 환자가 자살 목적의 음독이며 에틸렌 글리콜 중독환자에서 자살 목적의 환자가 많으며 사고의 경우보다 중증 중독이 많기 때문이라고 판단된다.

의식이 저하된 9명의 환자 중 7명(78%)이 흡인성 폐렴이 발생하였고 내원 시 의식이 명료한 환자에서 흡인성 폐렴이 발생한 경우는 없었다. 횡문근용해증은 메탄올 중독에서 흔치 않지만 급성 신장 손상을 일으킬 수 있다²²⁾. 본 연구에서도 메탄올 중독환자 중 1예에서 횡문근용해증의 소견을 보였지만 급성 신장 손상은 발생하지 않았다. 4예에서 간독성이 관찰되었지만 1예를 제외하면 경증의 간손상 정도였다. 1예에서 입원 중 최대 ALT가 3,130 IU/L까지 상승하였지만 경구용 에탄올 사용 이후 상승하고 중단 후 호전되어 치료의 부작용으로 판단된다. 급성 췌장 손상은 3예에서 관찰되었으며 모두 메탄올 중독환자였으며 2예에서 경구용 에탄올 사용 이후 상승하고 중단 후 호전되어 간손상과 같이 치료의 부작용도 고려해야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 충분한 연구기간에도 불구하고 흔하지 않은 중독으로 연구에 포함된 대상자의 수가 적었다. 이로 인해 분석보다는 기술 측면에 중점을 두어 연구결과가 한정되어 연구결과와 임상 적용에 주의가 필요하다. 하지만 급성 알코올 중독에 관한 연구가 부족한 국내 현실에서 이전의 연구결과와 함께 임상 현장에 적용한다면 현장의 의료진에게 충분히 의미 있는 도움이 될 것이라 생각한다. 둘째, 후향적 연구방법의 한계로 추정 음독 일시, 추정 음독량과 같이 의무기록을 통해 조사된 변수들의 정확성 떨어질 가능성이 있다. 셋째, 음독량 및 혈중 농도의 정확한 측정이 독성학에서 중요하지만 현실적으로 한계가 있는 문제이므로 이를 고려한 연구결과 판단이 필요하다.

결론

본 연구에서 메탄올 및 에틸렌 글리콜 중독에 의한 사망 환자는 없었지만 1예에서 영구적인 시력 손상이 있었다. 내원 시 삼투압차 혹은

음이온차는 정상일 수 있으며 진단 및 치료의 지연은 영구적인 장기 손상을 남길 수 있으므로 의료진은 독성 알코올에 대한 숙지 및 의심 환자 내원 시 반복적인 검사를 통해 적절한 진단 및 치료가 이루어질 수 있도록 해야 한다.

ORCID

Jin Kim	https://orcid.org/0009-0005-3680-825X
Yu Jin Lee	https://orcid.org/0000-0002-6301-1175
Tae Kyu Ahn	https://orcid.org/0000-0003-3288-1968
Soo Kang	https://orcid.org/0000-0003-0800-1350

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary materials can be found via <https://doi.org/10.22537/jksct.2023.00014>.

REFERENCES

- Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 208-25. <https://doi.org/10.2215/CJN.03220807>
- Mahieu P, Hassoun A, Lauwerys R. Predictors of methanol intoxication with unfavourable outcome. *Hum Toxicol* 1989;8: 135-7. <https://doi.org/10.1177/096032718900800209>
- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings: mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309-34. <https://doi.org/10.1007/BF03259846>
- Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:175-81. <https://doi.org/10.3109/15563659809028937>
- Hylander B, Kjellstrand CM. Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication. *Intensive Care Med* 1996;22:546-52. <https://doi.org/10.1007/BF01708094>
- Gallagher N, Edwards FJ. The Diagnosis and management of toxic alcohol poisoning in the emergency department: a review article. *Adv J Emerg Med* 2019;3:e28. <https://doi.org/10.22114/ajem.v0i0.153>
- Rhee NG, Chung SP, Park IC, Lee KR, Kim HJ, Kim GB, et al. Clinical review of toxic alcohol poisoning cases in Korea. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2012;10:15-21.
- Song JW, Choi SC, Lampotang, Min YG, Joung YS. Extracorporeal therapy as a treatment method in patients with acute ethylene glycol poisoning. *J Korean Soc Emerg Med* 2017;28: 109-16. <https://doi.org/10.0000/jksem.2017.28.1.109>
- Kim SI, Kang JH, Lee DI, Jo JR, Kim HJ, Lee JB, et al. Measurement of volume of a swallow for liquid swallowing in healthy young adults. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2013;11:114-8.
- Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: a retrospective study. *Hum Exp Toxicol* 2009;28:309-16. <https://doi.org/10.1177/0960327109106488>
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA; American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:415-46. <https://doi.org/10.1081/ct-120006745>
- McQuade DJ, Dargan PI, Wood DM. Challenges in the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Ann Clin Biochem* 2014; 51(Pt 2):167-78. <https://doi.org/10.1177/0004563213506697>
- Krasowski MD, Wilcoxon RM, Miron J. A retrospective analysis of glycol and toxic alcohol ingestion: utility of anion and osmolal gaps. *BMC Clin Pathol* 2012;12:1. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-12-1>
- Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2018-24. <https://doi.org/10.2215/CJN.04040413>
- Sagar AS, Jimenez CA, Mckelvy BJ. Lactate gap as a tool in identifying ethylene glycol poisoning. *BMJ Case Rep* 2018; 2018:bcr2018224243. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224243>
- Kraut JA, Mullins ME. Toxic alcohols. *N Engl J Med* 2018; 378:270-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615295>
- Wiles D, Tzeng J, Russell J, Casavant MJ. Comment on treat-

- ment methods for ethylene glycol intoxication. *Neth J Med* 2014;72:383-4.
19. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:2216-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0806112>
 20. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:537-60. <https://doi.org/10.1081/ct-100102445>
 21. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015;43:461-72. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000708>
 22. Grufferman S, Morris D, Alvarez J. Methanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure. *Am J Emerg Med* 1985;3:24-6. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0735-6757(85)90006-3)

만성 감초 중독으로 유발된 미네랄코르티코이드 과잉증후군 1예

임영재, 김지은

동아대학교병원 응급의학과

A case of chronic licorice intoxication-induced apparent mineralocorticoid excess syndrome

Young Jae Lim, M.D., Ji Eun Kim, M.D.

Department of Emergency Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Received: November 13, 2023

Revised: December 2, 2023

Accepted: December 4, 2023

Corresponding author:

Ji Eun Kim

Department of Emergency
Medicine, Dong-A University
Hospital, 26 Daesingongwon-ro,
Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5590
Fax: +82-51-240-5309
E-mail: amcfsapple@dau.ac.kr

Licorice is a perennial herb belonging to the legume family that mainly grows in northeastern China, Mongolia, Siberia, and other regions. It is used in traditional medicine in the form of dried roots in the East and the West. The main active component of licorice, glycyrrhizin, is known to produce mineralocorticoid effects when consumed chronically, which can lead to apparent mineralocorticoid excess syndrome. Herein, we present the case of a 72-year-old woman who was admitted to the emergency room with severe generalized weakness and difficulty keeping her neck upright, which had developed after daily consumption of licorice-infused water for the past 2 months. Blood tests revealed metabolic alkalosis and severe hypokalemia, and an electrocardiogram showed ventricular bigeminy. The patient was treated with daily potassium and spironolactone supplements, leading to a significant improvement in muscle strength after a week. One week later, the patient was discharged, showing rare ventricular premature contractions on electrocardiography, but with no specific complaints. Chronic licorice ingestion leading to hypokalemia and muscle weakness can be life-threatening, necessitating the discontinuation of the causative agent, close monitoring, and cautious supplementation of potassium and spironolactone as treatment.

Keywords: Glycyrrhiza, Liddle syndrome, Apparent mineralocorticoid excess syndrome, Hypokalemic paralysis, Case report

서론

감초는 콩과에 속하는 식물로 기후적 특성으로 인해 국내에서는 거의 재배가 되지 않고, 중국, 몽골, 시베리아 등에서 주로 수입된다. 주로 건조된 뿌리 형태의 한약재로 사용되는데, 해독, 진통의 효과가 있다고 알려져 있어 한의학에서 폭넓게 처방되고 있으며, 일반인들도 쉽게 구입하여 가정에서 달여 차로 복용한다. 또한 단맛이 나는 특성 때문에 여러 한약재와 함께 복합적으로 처방되며, 이 경우 감초를 만성적으로 복용하게 되지만, 부작용은 제대로 보고되지 않을 가

능성이 있다.

감초의 주성분인 glycyrrhizic acid는 미네랄코르티코이드 효과를 유발한다고 알려져 있다¹⁾. 감초를 만성적으로 섭취하거나 과다 복용한 환자에서 위알도스테론증, 고혈압성 위기, 저칼륨성 마비, 횡문근 용해 등 미네랄코르티코이드 과다로 인한 여러 부작용이 보고되어 있지만, 감초의 독성 농도와 노출된 시간에 따른 부작용에 대해서는 정확하게 알려진 바가 없다^{2,3)}. 우리는 72세 여자로서 만성 기침 해소를 위하여 2개월간 감초를 지속적으로 복용한 뒤 발생한 미네랄코르티코이드 과잉증후군을 치료한 증례가 있어 고찰하고자 한다.

증례

72세 여자가 수일 전부터 시작된 전신 쇠약감을 주소로 내원하였다. 환자는 목을 가누기도 힘들 정도로 심한 전신 쇠약감을 호소하였으나 의식은 명료하였다. 환자는 고혈압이 있어 평소 Amlodipine 80 mg, Chlorthalidone 5 mg, Telmisartan 12.5 mg 복합제제를 하루 한 알씩 복용하였고, 이외의 약물 복용력은 없었다. 초기 활력징후는 혈압 120/80 mm Hg, 맥박수 86회/분, 호흡 수 22회/분, 체온 36.5°C였다.

말초 혈액검사에서 백혈구 12,590/mm³, 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 368,000/mm³였고, 혈액요소질소 7 mg/dL, 크레아티닌 0.63 mg/dL, aspartate aminotransferase 248 U/L, alanine aminotransferase 118 U/L, alkaline phosphatase 76 U/L, gamma glutamyl transpeptidase 17 U/L, creatine phosphokinase (CPK) 10,287 U/L으로 간세포 손상에 의한 간염 및 횡문근 용해 소견을 보였다. 혈청 전해질검사에서는 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 1.5 mmol/L, 염소 87 mmol/L로 심한 저칼륨혈증 및 저염소혈증을 보였고, 동맥혈가스검사에서는 pH 7.612, PCO₂ (partial pressure of carbon dioxide) 49.2 mm Hg, HCO₃⁻ 49.7 mEq/L로 대사성 알칼리증 소견을 보였다. 요 전해질검사에서 나트륨 79 mmol/L, 칼륨 16.3 mmol/L였고, 환자에서의 심한 저칼륨혈증의 원인을 유추하기 위해 계산한 세관 경유 칼륨 경사값(trans-tubular potassium gradient)은 7로 저칼륨혈증의 원인이 신장의 과도한 칼

륨 배출로 인한 것임을 확인하였다. 심전도에서는 심실 이단맥(ventricular bigeminy)과 편평한 T파를 보였다(Fig. 1).

환자에게서 문진을 통해 평소 만성적인 기침이 있어 2개월 전부터 시장에서 구매한 감초를 직접 달여서 매일 지속적으로 복용한 사실을 확인하였고, 만성 감초 복용으로 유발된 미네랄코르티코이드 과다에 의한 위알도스테론증으로 진단하고 치료를 시작하였다.

심한 저칼륨혈증의 교정을 위하여 염화칼륨(KCl) 600 mg 2알(K⁺ 16 mEq)을 경구 투여하였고, 동시에 염화칼륨 20 mL (K⁺ 20 mEq) 한 병을 생리식염수 100 mL와 혼합하여 천천히 정맥 투여하였다. 또한 미네랄코르티코이드 과다의 치료를 위해 spironolactone 25 mg 1알을 경구 투여하였고, 횡문근 용해증 치료를 위해 하루 3,000 mL 이상의 수액 치료를 병행하였다. 환자는 부정맥이 지속적으로 관찰되어 지속적인 심전도 감시를 위해 중환자실에 입원하였다.

염화칼륨을 투여하고 1시간 뒤 혈청 칼륨은 2.3 mmol/L로 상승하였으나, 10시간 뒤 혈청 칼륨은 1.5 mmol/L로 다시 감소되어 있어 염화칼륨 20 mL (K⁺ 20 mEq) 한 병을 생리식염수 100 mL와 혼합하여 재투여하였다. 또한 염화칼륨 600 mg 2알(K⁺ 16 mEq)과 spironolactone 25 mg 1알을 하루 2회씩 규칙적으로 투여하였다. 심전도에서는 지속적으로 심실 조기 수축이 관찰되었다.

26시간째 혈청 칼륨은 2.1 mmol/L로 상승하였으나, 35시간째 혈청 칼륨은 다시 2.0 mmol/L로 감소되어 염화칼륨 600 mg 2알(K⁺ 16 mEq)의 투여를 하루 3회로 증량하였고, spironolactone 25 mg 1알은 하루 2회로 투여량을 유지하였다. 일반화학검사에서

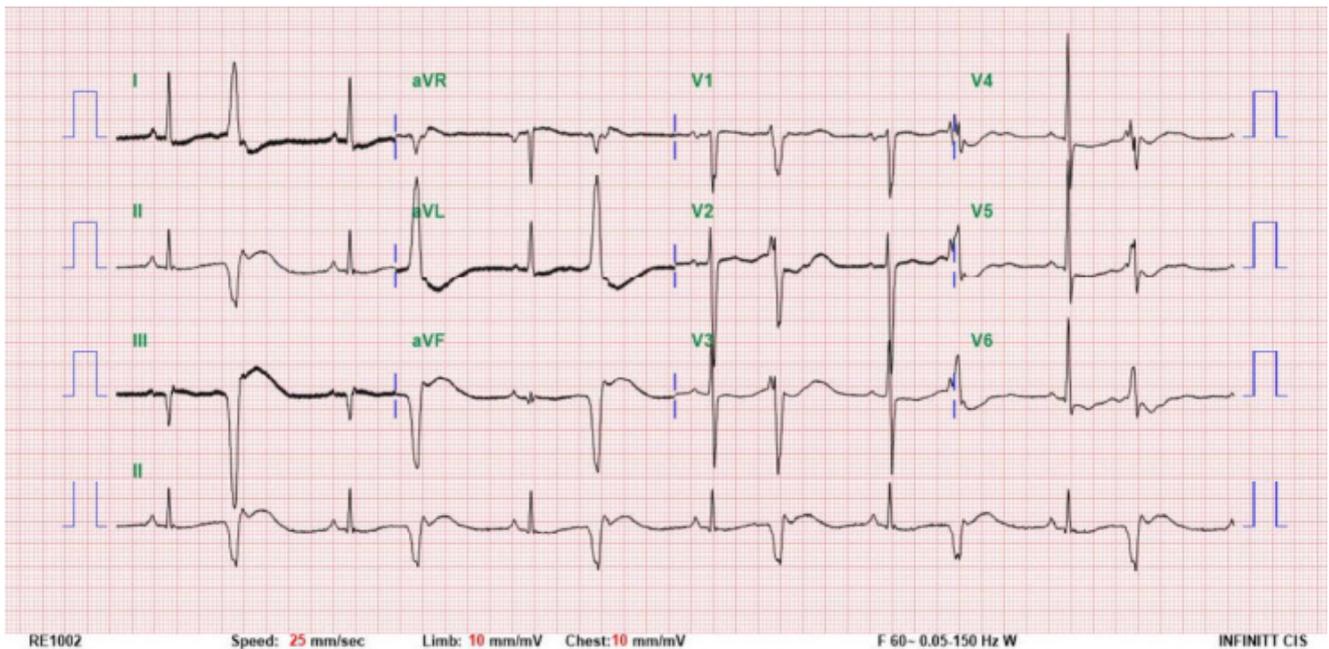


Fig. 1. Electrocardiogram upon emergency department presentation.

CPK는 15,804 U/L로, 처음보다 상승 소견을 보여 하루 3,000 mL 이상의 수액 치료를 지속하였다. 심전도에서 심실 조기 수축은 처음보다 빈도가 감소하였고, QT 분절 연장 소견은 지속되었다.

입원 4일째 염화칼륨, spironolactone의 투여량과 빈도는 전일과 동일하게 유지하였고, 혈청 칼륨 수치가 안정적으로 증가하기 시작하며, 심전도상에서 QT 분절 연장이 호전되고, 환자의 전신 쇠약감도 호전되는 양상을 보였다(Fig. 2). 입원 5일째, CPK가 1,388 U/L로 2일 전과 비교하여 확연하게 호전되었고, 심전도상에서 비정상 소견이 관찰되지 않아 일반 병실로 전실하였다. 입원 6일째, 환자는 일상생활을 할 수 있을 정도로 근력을 회복하였고, 입원 8일째 혈청 칼륨이 3.8 mmol/L까지 호전되고, 심전도상에서 비정상 소견이 관찰되지 않아 염화칼륨 경구약을 처방 받아 퇴원하였다(Fig. 3).

고찰

감초는 고대 중국에서부터 사용되어 온 약재이지만, 현재까지도 동서양의 민간에서는 기침, 통증 등에 효능이 있다고 알려져 개인이 구매하여 차처럼 우려내거나 달여서 복용하는 경우도 흔하다. 우리나

라에서 한약에 두루 처방되는 감초는 다른 한약재와 복합적으로 처방되는 경우가 흔하여 감초의 부작용에 관한 보고는 제대로 이루어지지 않고 있다. 또한 감초의 부작용은 섭취를 중단하면 다시 정상으로 돌아오는 가역성이 있어 더욱 진단이 어려울 수 있다.

실제 만성적인 감초 복용에 의해 고혈압이 유발된 환자에서 감초 복용을 멈추고 난 뒤 고혈압이 호전된 사례가 있으며, 심한 두통과 신경학적 증상이 동반된 고혈압성 뇌병증이 유발된 환자들에서도 감초 복용을 중단하고 수주 이후 후유증 없이 증상이 호전된 사례가 보고되었다^{4,5}. 이 환자는 평소 고혈압약을 복용하고 있었기 때문에 감초의 부작용으로 인한 심각한 고혈압증은 나타나지 않은 것으로 추정된다. 하지만 입원하여 감초 복용을 중단한 이후에도 수축기 혈압이 120–160 mg으로 높게 측정되어 기존의 고혈압약 투여를 지속하였다. 감초를 장기간 섭취한 사람에서 발생한 횡문근 용해증이 감초 섭취를 중단하고 호전되는 사례도 확인되었다⁶. 하지만 감초의 glycyrrhizic acid는 생물학적 반감기가 길고 장간 내 순환을 하기 때문에 체 내에 광범위하게 분포하고 오랫동안 작용이 유지된다⁵.

감초의 주성분인 glycyrrhizin은 사람의 장 내 박테리아에 의해 glycyrrhizic acid로 전환되어 11 β -hydroxysteroid dehydroge-

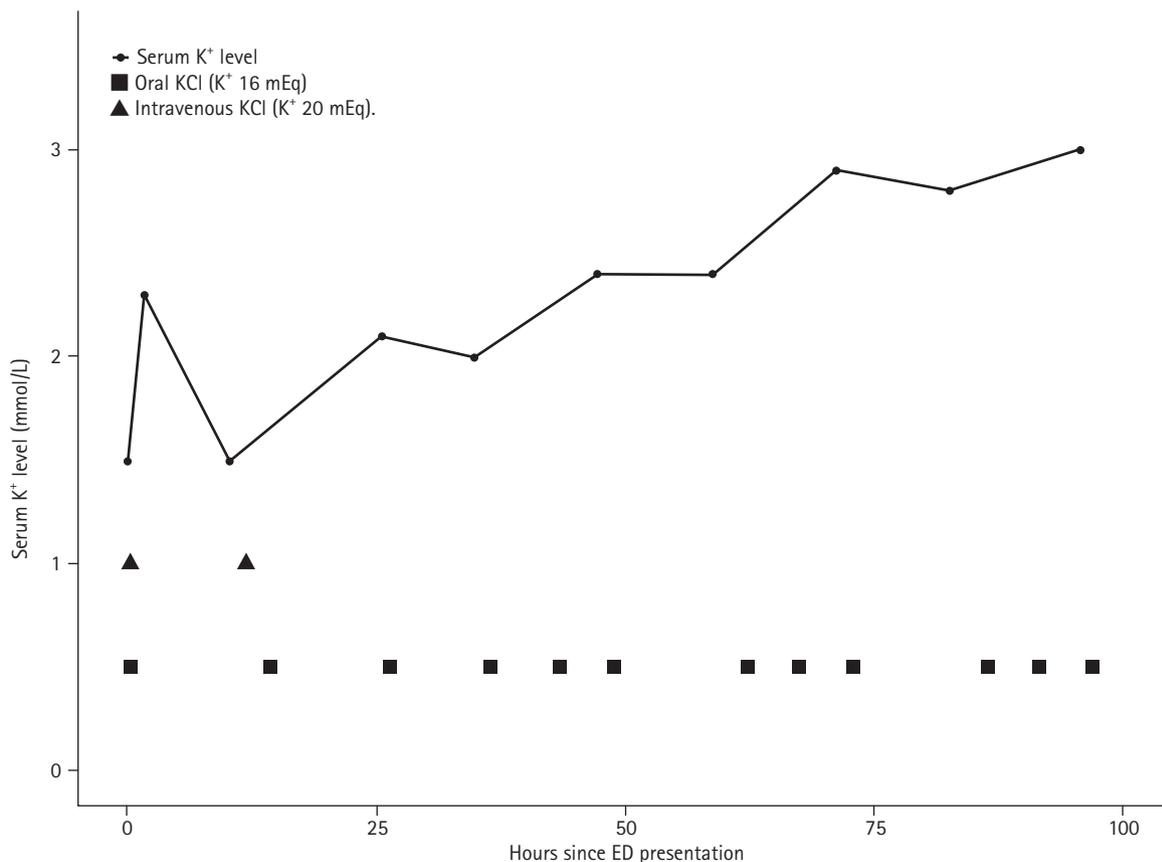


Fig. 2. Serum K⁺ level and K⁺ supplements. ED: emergency department.

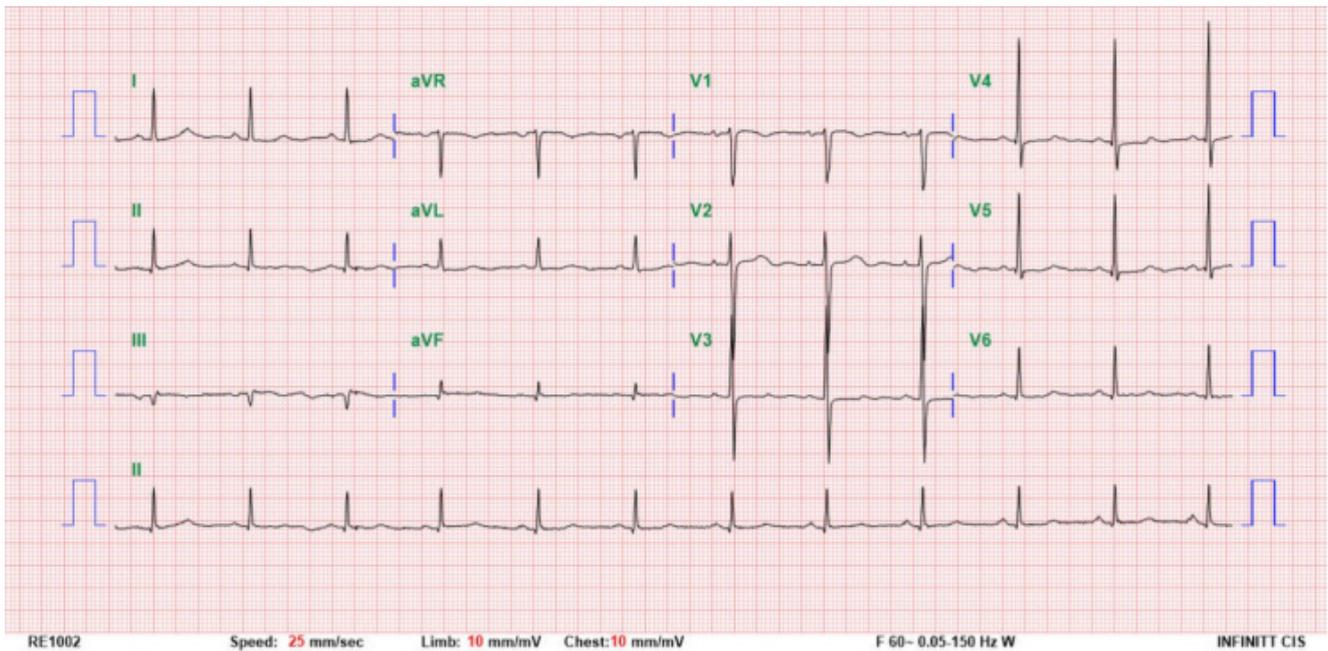


Fig. 3. Electrocardiogram at the time of discharge.

nase의 작용을 방해하게 된다. Cortisol은 신장의 원위관, 집합관의 미네랄코르티코이드 수용체에 작용하여 나트륨의 배출을 감소시키고, 칼륨의 요를 통한 배출을 유도하여 수분의 재흡수를 증가시킨다. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase의 활성이 저해되면 활성이 증가된 상태인 cortisol의 비활성화 상태인 cortisone으로의 전환이 감소하게 되고, 미네랄코르티코이드 과다 상태가 유지되는 것이다¹⁾. Cortisol에 의한 aldosterone 유사 효과에 의해 위알도스테론증이 유발되며, 고혈압, 고나트륨혈증, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 혈장 내의 낮은 renin 활성도와 낮은 aldosterone 수치가 특징적이다²⁾.

일반적으로 저칼륨혈증은 심장의 부정맥을 유발하여 심할 경우 생명이 위협할 수 있다고 알려져 있다. 감초 복용 후 발생한 저칼륨혈증에 의해 유발된 치명적인 torsade de pointes 심실 빈맥, 불규칙한 다형성 심실 부정맥이 반복되어 나타난 사례도 보고된 바 있다^{7,8)}. 저칼륨혈증은 혈청 내에서의 칼륨 저하뿐만 아니라 체내 총 칼륨 저장량의 결핍과도 관련이 있으며, 따라서 만성적인 저칼륨혈증에서는 칼륨 수치 정상화를 위해 치료에 더 많은 시간이 소요된다⁹⁾. 그러나 빠르게 혈중 칼륨 수치를 상승시킬 경우 치명적일 수 있으며, 입원한 환자에서 발생한 심한 고칼륨혈증의 가장 흔한 원인이 칼륨의 보충에 의한 것으로 알려져 있기 때문에 주의가 필요하다¹⁰⁾. 이 환자에서도 저칼륨혈증이 정상화되는데, 약 1주일 가량이 걸렸으며, 심실 이단맥 및 QT 분절의 연장이 수일간 관찰되어 중환자실에서의 집중 감시가 필요했다.

전신 쇠약감, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증의 원인으로 감초 복용

을 유추하는 것은 쉽지 않으며, 환자 본인도 모르게 소량씩 섭취한 감초의 경우 인지할 수도 없기 때문에 임상소견을 통해 감별 진단을 하는 것이 중요하다. 감초에 의한 저칼륨성 마비가 다른 원인질환 없이 단순 감초 복용에 의해 발생한 증상이라면, 감초 복용 중단과 충분한 칼륨 보충, spironolactone의 투여로 특별한 후유증 없이 1-2 주 이내에 회복을 기대해볼 수 있을 것이다.

ORCID

Young Jae Lim

<https://orcid.org/0000-0002-9620-175X>

Ji Eun Kim

<https://orcid.org/0000-0002-7067-7899>

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

감사의 글

Fig. 2를 작성해 주신 정진우 박사님께 감사드립니다.

REFERENCES

1. Park YC, Lee S, Lee IS. Pharmacological effects and toxicity of licorice. *J Toxicol Pub Health* 2002;18:301-9.
2. Gallacher SD, Tsokolas G, Dimitropoulos I. Licorice-induced apparent mineralocorticoid excess presenting in the emergency department. *Clin Med (Lond)* 2017;17:43-5. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-43>
3. Hong HI, Han KH, Hwang JW, Kim YD, Shim MS, Kim JY. A case of licorice induced hypokalemic paralysis with rhabdomyolysis. *J Korean Soc Endocrinol* 2005;20:179-82. <https://doi.org/10.3803/jkes.2005.20.2.179>
4. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Licorice-induced pseudoaldosteronism: hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 1968;205:492-6. <https://doi.org/10.1001/jama.205.7.492>
5. Russo S, Mastropasqua M, Mosetti MA, Persegani C, Paggi A. Low doses of liquorice can induce hypertension encephalopathy. *Am J Nephrol* 2000;20:145-8. <https://doi.org/10.1159/000013572>
6. Piette AM, Bauer D, Chapman A. Major hypokalemia with rhabdomyolysis secondary to the intake of a nonalcoholic aniseed aperitif. *Ann Med Interne (Paris)* 1984;135:296-8.
7. Eriksson JW, Carlberg B, Hillorn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia. *J Intern Med* 1999;245:307-10. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00476.x>
8. Han EJ, Park JS. Lethal arrhythmia induced by licorice. *J Korean Med Sci* 2023;38:e107. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e107>
9. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451-8. <https://doi.org/10.1056/nejm199808133390707>
10. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:867-9.

2009. 12. 1. 제정
2015. 12. 21. 개정
2017. 11. 4. 개정
2023. 5. 25. 개정

제1조

간행위원회(이하 위원회)는 우수한 대한임상독성학회지(영문명, Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology, JKSTC)의 간행을 목적으로 하며, 간행위원은 편집위원을 겸한다.

제2조 구성

위원회는 위원장(대한임상독성학회 간행이사 겸임) 1명, 간사 1명과 12명 이내의 간행위원으로 구성한다.

- 1) 위원장은 대한임상독성학회 이사장이 임명하며, 위원회를 대표하고 회무를 총괄한다.
위원장은 대한의학학술지편집인협의회에 참여한다.
- 2) 간사는 간행위원 중에서 위원장이 임명한다.
- 3) 간행위원은 위원장의 제청으로 대한임상독성학회 이사장이 위촉한다.

제3조 간행위원의 자격

- 1) 대한임상독성학회지 심사위원으로 1년 이상 활동한 회원
- 2) 임상 독성학과 관련 내용으로 SCI, SCIE에 연 1회 이상 또는 학진 등재지에 연간 2회 이상의 발표 실적이 있는 회원
- 3) 대한임상독성학회지에 연간 최소 1편의 논문을 투고하고 있는 회원
- 4) ①항부터 ③항까지 모두 만족한 경우 간행위원 자격이 있다고 판단한다.
단, 상기사항에 해당하지 않아도 간행위원장의 제청으로 편집위원으로 위촉될 수 있다.

제4조

간행위원의 임기는 2년으로 하며 연임할 수 있다.

제5조 사업

위원회는 아래의 사항을 수행한다.

- 1) 학회지 접수 논문의 심사
- 2) 학회지 편집

3) 새로운 심사위원 확보

4) 우수 논문의 선정

5) KoreaMed에 학회지 논문 수록

6) 학회지 발전을 위한 워크숍 개최

7) 투고된 논문의 연구윤리 규정 위반에 대한 접수 및 심의

8) 기타 필요한 사항

제6조 논문 심사

- 1) 논문 심사를 효과적으로 하기 위하여 20명 내외의 심사위원을 대한임상독성학회 이사장 명의로 위촉한다. 심사위원의 임기는 1년으로 하고, 재위촉할 수 있다. 위원장은 논문에 따라 필요시 특별 심사위원을 위촉할 수 있다.
- 2) 간행위원회는 심사자 데이터베이스(전문 분야, 접촉 정도 등)를 만들어, 전문 분야 심사위원에게 논문 심사가 이루어질 수 있게 하며, 심사의 정지 성을 유지할 수 있도록 노력한다.

제7조 심사위원 확보

- 1) 간행위원회는 국내외 발표된 논문과 학회 회원 검토 등을 통해 잠재적 심사위원을 발굴하여 광범위한 심사위원을 유지토록 한다.

제8조 회의

정기 회의는 매년 6월과 12월 학회지 발간 전에 2회 개최하며, 임시 회의는 필요할 경우 위원장이 소집할 수 있다.

제9조 학술지 논문 편집 규정

- 1) 편집은 전체적인 형식, 오자, 탈자 수정부터 약어나 참고문헌의 확인 수정에 이르기까지 말하는 것으로 학술지의 가독성과 질을 높이기 위해 이루어진다.
- 2) 간행위원은 대한임상독성학회 투고규정을 특히 염두에 두고 편집을 시행해야 한다.

2009. 12. 1. 제정
2015. 12. 21. 개정
2017. 11. 4. 개정
2023. 5. 25. 개정

I. 일반

대한임상독성학회지(Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology, JKSTC, <https://jksct.or.kr>)는 대한임상독성학회의 공식 학술지로 전문가 심사를 거친다. 오픈액세스로 매년 2회(6월과 12월 말일) 발행한다. 본지는 대한임상독성학회의 공식 학술지로서 약물이나 유해물질로 인한 중독의 진단, 치료, 예방 등과 관련된 기초 및 임상 분야 연구를 다루고 있다. 논문의 유형은 원저, 증설, 증례 등이며, 논문투고 자격에는 제한이 없다. 단, 증설은 간행위원회에서 청탁한 원고에 한한다.

투고 규정에 따라 원고를 작성해야 하며, 이 규정에서 다루지 않은 내용은 International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)의 “Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals” (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)와 Committee on Publication Ethics (COPE), DOAJ, WAME, OASPA에서 공동 발의한 “Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing” (<http://doaj.org/bestpractice>), 또는 간행위원회 결정에 따른다.

인간, 동물 및 세포를 대상으로 한 경우에는 성별(sex 또는 gender)이 보고되어야 하며, 해당되는 경우 성별(sex 또는 gender)에 따른 연구 결과 분석과 고찰이 이루어져야 한다.

II. 연구출판윤리

연구출판윤리 관련 정책은 아래 기술한 내용을 따르며, 기술하지 않은 기타 사항은 Committee on Publication Ethics (COPE)의 “Guidelines on Good Publication” (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>) 또는 대한의학학술지편집인협회의 의학 논문 출판윤리 가이드라인 제3판을 따른다.

A. 피험자와 실험동물의 권리

인간 대상연구는 ‘Helsinki Declaration’(<http://www.wma.net>)에 따라야 한다. 동물 연구는 국가나 기관에서 정한 실험동물 관리와

사용 기본지침에 따라야 하며, 국내에서 이루어진 동물 연구는 농림수산검역검사본부훈령 제72호 ‘동물실험지침’에 따라야 한다.

JKSCT는 적절한 승인이 없는 인간/동물과 관련된 연구는 허용하지 않는다. 기관심의위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 면제가 승인된 경우를 제외하고, 임상 조사에 참여한 환자로부터 서면으로 정보제공 동의를 얻어야 한다. 피험자를 식별할 수 있는 환자의 이름, 약칭, 환자등록번호, 생년월일 또는 기타 보호받는 의료 정보가 공개되어서는 안 된다. 원저의 경우 연구방법에서 IRB 또는 기관 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 승인이 있었는지와 정보제공 동의에 관한 내용을 기재해야 한다. 필요한 경우 원저 이외의 연구에 대해서도 IRB나 IACUC의 승인 여부를 요청할 수 있다.

B. 저자의 조건과 책임

JKSCT는 국제의학 학술지 편집인위원회가 정한 ‘저자 자격지침’을 따른다.

책임저자는 원고 접수, 전문가 심사, 출판 과정에서 간행위원회와 직접 연락을 취하는 저자이어야 하며, 저자 정보제공, 윤리위원회 승인, 임상시험 등록, 이해관계 명시서 취합 등 간행위원회 요구에 협조해야 한다. 출판 후에도 논문에 대한 논평에 회신하고, 간행위원회에서 논문에 사용된 데이터나 추가 정보를 요청하면 협조해야 한다. 공저자는 논문의 모든 내용에 공동 책임을 지며, 모든 저자는 다음의 4가지 조건을 충족해야 한다: (1) 연구의 기본 개념 설정과 연구의 설계, 자료의 수집, 분석, 해석에 충분히 기여, (2) 논문작성 또는 내용의 주요 부분 변경에 충분히 기여, (3) 최종 원고의 승인, (4) 논문의 정확성, 진실성을 조사할 때 이에 관련한 질의에 책임. 위의 네 가지를 모두 충족하지 못하는 경우 감사의 글(acknowledgment)에 기여자(contributor)로 기재할 수 있다.

증례를 제외하고 저자의 수에 제한을 두지 않는다. 증례의 경우 저자는 8명 이하로 한다. 책임저자는 1명만 인정한다. 게재 승인 이후에 저자를 추가하거나 제1저자 또는 책임저자를 변경할 수 없다. 저자 명단에서 제외되기를 원하는 저자가 있을 때 또는 저자의 순서를 변경할 경우 모든 저자의 서명이 들어간 ‘저자 변경 동의서’를 제출해야 한다.

C. 중복출판

다른 학술지에 투고하여 심사 중이거나 이미 발표한 논문을 본지에 투고나 게재할 수 없으며, 본지에서 출판한 논문은 양측 간행위원회의 허락 없이 다른 학술지에 투고나 게재할 수 없다. 우리 학술지에 실린 그림과 표는 출처를 밝히고 연구나 교육 등 비영리 목적으로 자유롭게 사용할 수 있다. 다른 학술지나 단행본 등에 실린 표나 그림을 본지에서 인용할 때 Creative Commons Attribution Non-commercial License에 따른 오픈액세스 자료가 아니면 저자는 저작권자로부터 서면 허락을 받아야 한다.

D. 이차출판

ICMJE의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals(<http://www.icmje.org>)에서 제안한 이차출판의 기준에 맞으면 이차출판 할 수 있다. 정부기관이나 전문가단체에서 발간한 진료 지침은 독자가 다양하고 관심 가진 사람이 많으므로, 여러 편집인이 합의하여 여러 학술지에 실을 수 있다. 다른 국가, 다른 언어, 다른 학술지에서 발행할 때 이차출판 할 수 있다. 우선, 저자는 해당 학술지 편집인이나 발행인에게 사전 허락을 받아야 한다. 그리고 이차출판 투고 원고를 받은 편집인은 원논문 복사본을 확보하여서 하고, 일차출판에 대한 우선권을 주기 위해 보통 1주 이상 출판일 차이를 두지만, 해당 편집인이 사전 협의하면 동시에 출판할 수 있다. 원논문 자료와 해석을 충실히 따라야 하며 투고 원고 첫 페이지의 주기사항에 현 원고 전체나 일부분이 다른 학술지에 출판되었음을 알려야 한다. 일반적으로 “이 논문은 [저자, 논문제목, 학술지명, 출판 권호, 페이지]에서 출판된 연구를 기반으로 한다”라고 기술한다.

E. 이해관계 명시

저자는 제출하는 논문에서 이해관계를 밝혀야 한다. 이해관계는 저자나 저자의 소속기관, 심사자, 편집인이 재정적이거나 개인적 관계가 있어 원고 작성, 심사와 출판 과정에 영향을 끼치는 경우를 말한다. 저자가 특정 회사와 관련된 기관에 고용되었거나, 자문하거나, 자신이나 가족이 회사 주식을 소유하거나, 사례금 또는 여행경비를 지원받는 등 재정적 이해관계로 해당 논문 진실성에 영향을 끼칠 수 있다. 이해관계가 재정적인 것만은 아니고 인간관계, 학문적 경쟁, 지적 열정 등으로 인하여 나타날 수 있다. 이해관계는 늘 있을 수 있으므로 중요한 것은 이를 명확하게 밝히는 데 있다. 논문과 관련하여 이해관계가 없는 경우에도 “이해관계가 없음”을 밝혀야 한다. 또한, 이해관계가 모호한 경우 간행위원회에 문의해야 한다. 또한, 저자는

연구비와 연구비 지원에 대한 금전적 지원, 후원자의 역할, 자료의 접근성, 저작권양도, 물적 지원 사항(장비, 시약 등)을 구체적으로 기술해야 한다.

F. 임상시험

임상시험 연구는 질병관리본부 내 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS; <http://cris.nih.go.kr>)나 세계보건기구에서 승인한 International Clinical Trials Registry Platform(<http://www.who.int/ictrp/network/primary/en>), 미국 국립보건원의 ClinicalTrial.gov(<http://clinicaltrial.gov>) 등에 등록해야 한다.

G. 연구출판윤리 위반 처리

중복출판, 표절, 날조 또는 변조된 데이터, 저자 변경, 이해관계 문제, 연구윤리 문제, 저자의 자료나 아이디어 도용한 심사자 등 연구출판 윤리 위반 사항이 있으면 COPE의 처리 절차인 flowchart(<http://publicationethics.org/resources/flowcharts>)를 참조하여 간행위원회에서 해당 사안을 논의하여 조치사항을 결정하고 시행한다. 표절은 타인의 아이디어, 과정, 결과물, 문장 등을 적절한 인용이나 승인 없이 사용하는 행위를 말한다. 날조는 존재하지 않는 기록을 의도적으로 창조하는 것으로 근거가 없고 판단을 그르치게 하고 속이기 위한 것을 목적으로 하며, 변조는 연구자료를 선택적으로 변경하거나 연구자료의 통계 분석에서 불확실한 것을 그릇되게 설명하는 것을 말한다.

대한임상독성학회 연구윤리위원회는 투고된 논문의 심사와 편집 과정 중 체계적 고찰 과정을 통해 연구 부정행위나 출판윤리 위반행위를 감시한다. 연구윤리 규정에 위반된 논문은 연구윤리위원회 심의를 받게 되며, 그 결과에 따라 경고, 연구의 수정, 중단, 논문 심사의 중단, 철회, 게재 취소 등으로 조치한다. 만약 이미 게재된 논문이 연구윤리 규정을 위반한 것으로 확정된 경우, 그 게재를 취소하고 대한임상독성학회는 다음 학회지에 일반 투고된 논문과 같은 방법으로 논문게재 취소와 위반내용을 게재한다. 만약 사전에 알리지 않고 이 중 또는 중복출판을 하려고 한 사실이 발견되면 간행위원회는 원고를 즉시 거부할 수 있다. 위반 사실을 모르고 원고가 이미 출판되었다면 편집인은 저자 해명이나 동의 절차를 밟지 않고 그 논문이 중복 또는 이중 발표되었다는 사실을 학술지에 공표하고 적절한 제재를 취한다.

또한, 연구윤리나 출판윤리 위반행위를 한 저자는 향후 2년간 대한임상독성학회지에 투고할 수 없으며, 2년 이후의 투고 가능 여부는 연구윤리 위원회에서 결정한다.

H. 연구윤리위원회의 구성

연구윤리위원회는 대한임상독성학회 회장, 이사장, 간행이사, 간행위원, 학술이사, 연구이사로 구성한다.

I. 간행위원회 책임

간행위원회는 편집위원회 업무를 수반하며 다음과 같은 업무를 책임진다. 내용 진실성 유지, 상업적 요구 배제, 출판물 수정이나 철회, 표절과 낱조 자료 거르기(screening) 등 출판윤리와 진실성을 확립하기 위하여 최선을 다한다. 투고 논문은 유사도 검사로 점검하여, 유사 값이 크면 중복출판이나 표절 여부를 세세히 살핀다. 편집인은 투고 논문의 게재 여부 결정에 최종 책임을 지고, 이해관계 여부를 살피고, 오류 수정 요청하거나, 심각한 위반이 있으면 철회 권유하며, 심사자 익명을 지키는 등 여러 의무에 만전을 기한다.

III. 원고 준비

A. 원고의 유형

1. 원저(original article): 약물이나 유해물질로 인한 중독의 진단, 치료, 예방 등에 관한 독창적 연구를 다룬다. 최대 4,000단어 이내(title page, abstract, acknowledgement, reference, table and figure legend는 제외), 표 또는 그림 총 7개 이하, 참고 문헌 50개 이하로 한다. 추가 자료는 부록의 형태로 수록할 수 있다.
2. 종설(review article): 임상독성학과 관련된 특정 주제나 문제를 다룬다. 종설에서는 해당 주제에 관한 최신의 연구를 조사하고 정리하며, 가능한 근거 중심을 바탕으로 기술하며, 균형감을 유지하고, 임상 질문이나 문제의 중요성을 자세히 기술해야 한다. 초록은 특별한 형식 없이 250단어 이내로 기술하고 최대 5,000 단어 이내(title page, abstract, acknowledgement, reference, table and figure legend는 제외), 표 또는 그림 총 7개 이하, 참고 문헌 80개 이하로 한다. 종설에 사례보고를 포함하지 않는다. 추가 자료는 부록의 형태로 수록할 수 있다.
3. 체계적 문헌고찰(systematic review): 바이어스를 줄이기 위해 고안된 연구 방법을 사용하여 관심 있는 임상 주제를 단순한 요약 아닌 객관적인 평가를 하는 것이다. 메타분석 방법을 사용한다. 이 논문은 적절한 가이드라인을 참조하여 작성하며, 250단어 이내의 구조화된 초록을 포함하여 전체 5,000단어 이내(title page, abstract, acknowledgement, reference, table and figure legend는 제외), 표 또는 그림 총 7개 이하, 참고 문헌

- 80개 이하로 한다. 추가 자료는 부록의 형태로 수록할 수 있다.
4. 증례 보고(case report): 증례는 이전에 발표되지 않는 질병 진행 상태, 이미 알려진 질병 진행에서 고유한 보고되지 않은 징후나 치료법 또는 치료과정의 합병증 등을 다룬다. 독성학 분야에서 이미 보고된 사례는 게재하지 않는다. 초록, 서론, 증례, 고찰의 순서로 작성하며, 최대 1,500단어 이내(title page, abstract, acknowledgement, reference, table and figure legend는 제외), 표 또는 그림 총 4개 이하, 참고 문헌 15개 이하로 작성한다. 초록은 150단어 이내로 특별한 형식 없이 작성한다. 추가 자료는 부록의 형태로 수록할 수 있다.
5. 독자 서신(letter to the editor): 이전에 발표된 JKSCT 논문에 관한 논의, 의견, 수정 등이 있을 때 또는 관심 있는 내용이나 간단한 보고를 포함한다. JKSCT 논문을 주제로 논의하는 서신은 논문 출판 8주 이내에 투고해야 하며, 원저자의 답변을 받아 함께 수록한다. 개인에 관한 비방을 포함하는 내용이나, 정치적 주제, 의학과 관련 없는 주제 등은 게재하지 않는다. 전체 500 단어 이내(title page, abstract, acknowledgement, reference, table and figure legend는 제외), 표 또는 그림 총 2개 이하, 참고 문헌 5개 이하로 작성한다.
6. 사설(editorial): 독성학 분야에 중요하게 영향을 끼치는 문제에 대한 견해나 의견을 낼 수 있다. 또한, JKSCT에 출판될 원고에 관한 분석과 비판을 기술할 수 있다. 최대 800단어 이내(title page, abstract, acknowledgement, reference, table and figure legend는 제외), 표/그림 2개, 참고 문헌 5개 이하로 작성한다.

위의 규정을 초과할 경우 정당한 사유가 있는 경우에는 인정할 수 있다.

B. 특정 연구설계 보고 지침

연구보고를 할 때 종종 중요한 정보가 생략될 수 있으므로 이를 방지하기 위한 보고 지침이 개발되었다. 필요시 저자들은 각자의 연구 디자인에 적합한 보고 지침을 참조하여 작성하는 것을 권장한다. 권장 보고 지침은 EQUATOR Network (<http://www.equator-network.org/home/>)과 United States National Institutes of Health/ National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) 사이트에서 찾아볼 수 있다.

C. 출판을 위한 논문작성

모든 문서는 MS 워드 포맷(*.doc이나 *.docx)으로 작성해야 하며,

그림은 JPG/JPEG/TIFF 포맷으로 작성한다. PDF 형태로 업로드 하지 않는다.

원고 작성 시 본문은 10포인트 크기, 200%(또는 2열 간격:double space)로 작성한다. 각 면의 쪽수를 하단 중앙에 표기한다.

논문을 한글이나 영어로 작성한다. 한글로 작성할 때도 판권 부분(논문제목, 저자, 소속, 책임저자 정보)은 국영문으로 각각 작성하며, 초록, 키워드, 표/그림, 참고 문헌, 감사의 글 등은 영어로 작성한다.

한글 원고면 학술용어는 최신판 대한의사협회 발행 의학 용어집을 준용하며, 적절한 번역어가 없는 의학용어, 고유명사, 지명, 인명, 약품명, 단위 등은 영문으로 직접 표기할 수 있다. 번역어가 있으나, 의미전달이 어려운 경우에는 그 용어를 처음 번역할 때 번역어 다음에 괄호 안에 원어로 표기하고 그 후로는 번역어만 사용한다.

영문약어는 꼭 필요한 경우에만 최소한으로 사용한다. 약어를 사용할 때는, 본문의 처음에 완전히 기술되어야 하고, 괄호 안에 약어를 넣어주고 이후에는 약어만 기재한다. 숫자는 아라비아 숫자, 도량형은 미터법을 사용하고 모든 단위는 국제단위계(International System of Units, SI)를 따른다(예: mm, kg, mL, mmHg, sec. 등). 한글로 작성된 단어와 인접한 괄호 사이에는 띄어쓰기하지 않는다. 단, 영문으로 문장이 구성되어 있을 때는 영단어와 접해있는 괄호는 띄어쓰기한다.

원고는 크게 두 부분으로 작성한다. (1) 판권 부분: 저자 정보, 감사의 글, 이해관계; (2) 원고 부분: 논문제목, 초록과 키워드, 본문(서론/방법/결과/고찰), 참고 문헌, 표, 그림설명. 증례는 서론/증례/고찰, 종설은 서론/본론/결론의 순서로 본문을 작성한다.

본지는 이중맹검 전문가 심사(double-blinded peer review)를 한다. 저자의 이름, 소속, 또는 저자를 식별 할 수 있는 내용 또는 마크 등이 논문 어떤 곳에서도 나타나면 안 된다. 저자를 인식할 수 있는 정보들이 논문에 나타나면 그 부분을 가리거나 삭제한 후 재 투고해야 한다.

연구에 사용한 장비나 시약 관련 업체 정보(회사명, 도시, 국가)를 기재한다.

이 외 논문작성 스타일은 본지의 최근 호를 참조한다.

D. 표지(full title page)

표지(full title page)는 아래의 내용을 포함해야 한다. 논문 제목, 저자/소속, 책임저자 정보는 국/영문으로 각각 기재하며, 그 외 정보는 모두 영문으로 작성한다.

1. 논문 제목(국문과 영문): 간단명료하고 함축성 있게 표시해야 하며, 가능한 2줄(한글 30자 이내, 영문 제목은 20 단어 이내)이 넘지 않도록 한다.

2. 저자의 이름과 소속(국문과 영문): 모든 저자의 이름과 소속을 기재한다. 저자들이 여러 기관에 소속된 경우에는 주 연구기관을 먼저 기록하고, 각 저자의 이름 뒤, 소속의 앞에 위치차 숫자(1, 2, 3...)를 넣어 구분할 수 있게 하여 번호순으로 기재한다.
3. 책임저자의 정보(이름, 소속, 주소, 전화번호, 이메일)를 기재한다.
4. ORCID 번호: 모든 저자의 ORCID (open researcher and contributor ID) 번호를 기재한다. ORCID가 없는 저자들은 ORCID 홈페이지(<http://orcid.org/>)에서 무료로 만들 수 있다.
5. 논문의 유형
6. 감사의 글(acknowledgment): 본 연구에 이바지하였으나, 공동 저자에 포함하기 미흡한 사람에 대한 감사의 글을 넣을 수 있다. 연구 기여자의 구체적인 역할에 대해 감사를 표현하여야 하며(예를 들면, 자료 수집, 재정적 보조, 통계 처리, 실험 분석 등), 저자는 당사자에게 감사의 글에 이름을 기재한다는 사실을 통보하고 사전에 동의를 받아야 한다.
7. 이해관계(conflict of interest): 연구 및 논문작성에 관련된 기금, 재정적/물적으로 지원받은 사항을 기재한다. 이해관계가 없는 경우에도 이해관계가 없음을 밝힌다.
8. 중복 및 이중 출판 공개: '이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며, 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없습니다.'라고 기재한다.
9. 이중맹검 전문가 심사를 위해 ②, ③항목은 신규/수정 논문투고 시에는 기재하지 않고, 최종 논문투고 시에만 기재한다.
10. 축약 제목(short title): 논문 인쇄본의 상단에 들어갈 간략한 영문 제목을 작성한다. 띄어쓰기와 구두점을 포함하여 50자가 넘지 않도록 한다.

E. 본문(main document)

본문(main document)은 심사를 위해 저자/기관 정보를 포함하지 않아야 한다. 하나의 MS 워드 파일로 작성하며 논문 제목, 초록, 본문, 참고 문헌, 표와 그림 설명을 포함한다. 그림은 본문 파일에 포함하지 않는다. 표는 본문 중에 넣지 않고 참고 문헌 뒤에, 각각 새로운 페이지에서 작성한다.

1. 논문제목(title page): 신규/수정 논문투고 시에는 이중맹검 심사 사용 자료이므로 저자/소속 정보를 포함하지 않고, 논문 제목만을 기재한다. 최종 논문투고 시에는 모든 정보를 기재한다.
2. 초록(abstract)
 - 초록은 한글과 영문으로 각각 페이지를 달리하며, 영문은 250 단어 이내로 작성한다.

- 한글과 영문은 내용이 일치하고, 본문 내용을 간단하지만, 정확히 전달될 수 있도록 작성해야 한다.
- 원저의 논문 초록은 연구의 목적(purpose), 방법(methods), 결과(results), 결론(conclusion)으로 구분하고 반드시 줄을 바꾸어 기술한다. 단, 증례와 종설은 이러한 형식을 취하지 않을 수 있다.
- 초록 말미에는 3~5개의 중심단어(key words)를 영어로 기재하며, MeSH (Medical Subject Headings: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)에 공인된 용어를 사용한다.
- 임상시험(randomized controlled trial)의 경우 결론 뒤에 임상시험 등록번호를 기재한다(ex: NCT 01616745).

3. 본문(main document)

가. 원저: 서론, 대상과 방법, 결과, 고찰, 결론 순서로 한다.

- 1) 서론(introduction): 서론은 500 단어 이내로 작성하는 것이 가장 효과적이다. 논문 주제가 얼마나 새로운지, 과학적으로 중요한 점이 무엇인지, 임상적인 연관성에 초점을 맞춰 기술한다. 일반적으로 3개의 문단 구성을 추천한다. 첫 번째 문단은 해당 주제를 연구하게 된 배경 또는 현 단계까지의 이르는 역사적인 맥락 등을 기술하고 두 번째 문단에서는 연구의 필요성에 대해 기술한다. 연구의 잠재적인 의미는 무엇인가? 첫 문단에서 제기한 문제와 어떤 관련이 있는가? 이 주제의 다음 단계 연구가 타당한 이유는 무엇인가? 마지막으로 이 논문의 목표를 설명한다. 구체적인 연구 목표, 가설과 주요 예측값 등을 명확하게 기술한다.

2) 대상과 방법(methods)

- 방법에는 연구 디자인, 연구 설정 및 대상, 연구 프로토콜, 측정방법이나 주요 예측값, 데이터 분석(샘플의 크기, 통계 방법, 사용한 프로그램) 등과 같은 소항목을 포함한다.
- 연구 수행 및 보고에 대한 후원 기관의 역할을 기술한다.
- 연구에서 장비를 사용하는 경우 모델번호, 회사명, 회사 위치 등을 괄호 안에 넣어준다.
- 아직 출판되지 않는 연구방법을 이용할 경우 편집인과 심사자를 위해 출판 중인 논문의 사본을 업로드해야 한다. 이 자료는 기밀 자료로 처리할 것이다.
- 사람이나 동물과 관련된 연구는 현지 법률 및 기관의 요건과 Nuremberg Code, Belmont Report, Declaration of Helsinki 등에 명시된 것과 같은 일반적으로 받아들여지는 윤리적 원칙을 준수해야 한다.
- 사람과 관련된 데이터를 포함하는 원고는 IRB나 그에 상응하는 기관의 검토를 거쳐야 한다. IRB 심의 면제 여부

는 IRB에서 결정되어야 하며, 저자가 임의로 결정해서는 안 된다. “방법” 부분에서는 IRB 승인 여부, IRB 면제 여부 또는 사람을 대상으로 하는 연구가 아니라는 것을 명확하게 기술해야 한다. 이 언급에 이어 IRB 승인 번호를 기재해야 한다. 또한 동의유형(서면, 구두, 면제)을 기술하고, IRB에서 면제된 경우가 아니라면 모든 연구 대상자에게 “informed consent”를 받았다는 것을 기술해야 한다.

- 동물을 대상으로 한 연구의 경우 IACUC나 그에 따르는 기관의 승인을 받아야 한다. 필요한 경우, 편집인은 IRB 나 IACUC 승인 문서를 요청할 수 있다.

3) 결과(results): 결과는 간략하게 기술해야 하며, 제시된 데이터의 통계 분석 방법을 포함해야 한다. 표나 그림에 나온 핵심 내용은 본문에서 다루지만, 거기에 나온 데이터 등을 중복해서 언급하지 말아야 한다.

4) 고찰(discussion): 고찰에서는 교과서적인 내용, 연구목적과 결과와 관계없는 내용은 가능한 줄이고 결과를 간략하게 요약하고 연구목적에 합당하고 요약 또는 결론 유도과정에서 필요한 내용을 저자의 결과와 비교 관찰하여 기술해야 한다. 본 연구결과를 해석하는데 직접적으로 관련 있는 참고 문헌만을 기술한다. 임상적 중요성보다 통계적 유의성을 강조하지 않는다. 연구 디자인 및 실행에 관련된 제한점과 편향(bias) 부분에 대해 논의한다.

5) 결론(conclusion): 단순한 결과의 나열을 지양하고 연구의 의미를 간결하게 언급한다.

나. 증례: 서론, 증례, 고찰 순서로 한다.

다. 종설: 서론, 본론, 결론 순서로 한다.

4. 참고 문헌(reference)

- 저자명 표기: 공저일 경우 6인 이하면 전원을 기록하고, 7인 이상일 경우에는 6인 이후에 et al. 로 끝맺는다.
- 학술지명 표기: Index Medicus 또는 KoreaMed (<http://www.koreamed.org>)의 공인된 약자를 사용한다. KoreaMed에 나와 있지 않은 한글 논문 약자는 일반적인 관례대로 표기한다.
- 참고 문헌은 본문에서 처음 나타난 순서대로 번호를 매긴다. 모든 참고 문헌은 본문에서 한 번 이상 인용되어야 한다. 각각의 참고 문헌은 관련된 문장 끝에 1, 2, 1-3과 같이 위첨자로 표기한다.
- 개인 사이의 통신이나 출판되지 않은 자료는 참고 문헌으로 인정하지 않는다. 이런 자료들은 본문 해당 부분의 괄호 안에 넣을 수 있다. 논문이 게재허가를 받았으나 출판 전이면 “in

press”로 기재하고 인용할 수 있다. 그러나 심사 중인 논문은 인용할 수 없다.

- 초록 형태로 발표된 자료의 인용은 되도록 피한다.
- 저자들은 정확한 참고 문헌 인용에 책임이 있다.
- 아래 예제에서 다루지 않는 것은 Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>)를 참조한다.
- 참고 문헌 기술 양식 예제
 - (1) 학술지: 저자명. 제목. 잡지명 발행연도;권:첫쪽-끝쪽.
(예) Kim KH, Kim AJ, Shin DW, Rho JY. Analysis of patients with acute carbon monoxide poisoning in one hospital. J Korean Soc Clin Toxicol 2005;3: 27-32.
 - (2) 단행본: 저자명. 제목:(부서명). 판(ed). 발행지:발행사;년도. 첫쪽-끝쪽(p).
(예) Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency Medicine: A comprehensive study guide. 4th ed. New York:McGraw-Hill;1996. p.39-50.
 - (3) 단행본 중의 한 장(chapter): 저자명. 장(chapter)명. In: 편저자명, editors. 책이름. 발행지:출판사명;연도. 쪽(p).
(예) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York:McGraw-Hill;2002. p.93-113.
 - (4) 인터넷 홈페이지 자료의 표기
(예) Centers for Medicare & Medicaid Services, U.S. Department of Health and Human Services. CMS proposals to implement certain disclosure provisions of the Affordable Care Act [Internet]. Baltimore, MD: Centers for Medicare & Medicaid Services; 2017 [cited 2018 Jan 30]. Available from: <http://www.cms.gov/apps/media/press/factsheet.asp?Counter=4221>.
 - (5) 기타 참고 문헌 기술 방법은 아래의 website를 참고하여 작성한다.
National Library of Medicine (NIH), “Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles”: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.
 - (6) 페이지 표시는 중복을 피하는 방법으로 기재한다. (예)

103쪽에서 106쪽까지 기재하는 경우 103- 6., (예) 127 쪽에서 132쪽까지 기재하는 경우 127-32.

(7) 참고 문헌의 작성 시에 한글의 미주기능 사용은 불허한다.

5. 표(table)

- Table은 각각 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 영문과 아라비아 숫자로 선명하게 원고의 참고 문헌 다음 장에 첨부한다.
- Table 제목은 상단에 절과 구의 형태로 기술한다.
- Table에서 약자를 사용할 때는 하단에 풀어서 설명한다.
(예) Rad: radiation, Chemo: chemotherapy, NS: not significant. *P<0.001. 기호는 *, †, ‡, §, ||, ¶, ** 순서로 사용한다.
- 표의 내용은 이해하기가 쉬워야 하며, 독자적 기능을 할 수 있어야 한다.
- 표는 MS 워드의 표 기능을 활용하여 작성한다. 표를 그림으로 삽입해서는 안 된다. 본문에서 언급되어야 한다.
- 각각의 표는 표 제목과 함께 별도의 페이지에 작성한다. 표에서 사용한 약어는 표 주기사항에서 모두 풀어주어야 한다. 특별한 설명이 필요한 경우 영문 위첨자(a, b, c, d, e...)를 사용해 구분하고, 각각을 표 주기사항에서 설명한다.
- 만일 표가 저작권이 있는 다른 자료의 것이라면 저작권자로부터 서면 허락을 받아야 하며, 그 내용을 표 주기사항에 기재해야 한다.

6. 그림(figure)과 그림 설명

- Figure 하단에 제목은 절로, 설명은 완전한 문장의 형태로 영문을 사용하여 기술하며, 별도의 페이지에 작성해야 한다.
- 그림 (line drawing)은 원본이어야 하며, 선명해야 하고 본문에서 언급되어야 한다.
- 그림을 재작성하여 원본의 질을 향상할 수 없다.
- PDF로 된 그림은 허용되지 않는다.
- 그림에 사용한 상징, 화살표, 문자들은 그림 설명 부분에서 자세히 기술한다.
- 크기, 배치, 색상에 대한 특별한 사항을 명확히 기술해야 한다.
- 그림은 본문에서 인용된 순서에 따라 번호를 붙인다.
- 동일 번호에서 여러 장의 사진 또는 그림이 있는 경우, 아라비아 숫자 이후에 A, B, C 글자를 기입하여 표시한다. (예) Fig. 1A ··, Fig. 1B ··
- 사진은 다음 기준에 적합해야 한다. 컬러 사진은 최소 300dpi, 12.5cm (5inch) 이상의 RGB TIF 파일; 흑백 사진은 300dpi, 12.5cm (5inch) 이상의 grayscale로 된 TIF 파일.

- 병리 사진은 염색법과 축척을 기술하고(ex: H&E, ×400), 핵심적인 내용은 그림에 화살표 등으로 표시한다.
- 원본의 의미를 바꾸지 않는 범위 내에서 그림과 사진에서 사용하는 색을 제한할 수 있고, 상황에 맞춰 컬러/흑백을 변환할 수도 있다.
- 만일 그림이 저작권이 있는 다른 자료의 것이라면 저작권자로부터 서면 허락을 받아야 하며, 그 내용을 그림 설명에 기재해야 한다.

7. 기타

본 투고 규정에 언급되지 않은 사항은 International Committee on Medical Journal Editors의 Uniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver style, 2007년)의 규정에 따른다. <http://www.icmje.org/>.

IV. 논문 투고 방법

A. 처음 투고자

논문투고를 원할 때 대한임상독성학회지 온라인 논문 투고 심사시스템 홈페이지(<http://ksclintox.jams.or.kr>)에 로그인한다. 계정이 없는 경우 Register를 클릭하여 개인 계정을 만든다. ID는 이메일 주소가 된다. 패스워드를 기억하지 못할 때 Forgot Your Password?를 클릭하면 등록된 이메일로 패스워드를 보내준다. ID와 패스워드를 입력하여 접속한 후 Submit a Manuscript에서 New Submissions를 선택하고 진행한다.

- 논문은 전자 투고로만 접수한다. 온라인 전자 논문투고를 위해서는 대한임상독성학회지 온라인 논문 투고 심사시스템 홈페이지(<http://ksclintox.jams.or.kr>)를 통해 JAMS회원으로 가입해야 하며, 투고자의 의지에 따라 대한임상독성학회 정회원으로 가입할 수도 있고 온라인 회원으로 가입할 수도 있다.
- 신규논문 투고 때에는 저자명이나 병원명 등 저자의 정보가 모두 삭제된 이중맹검 심사를 위한 심사본을 투고해야 한다.
- 신규논문 투고 때에는 온라인 논문 투고 심사시스템상 “제출자료”에 심사 이중 맹검 된 본문을 업로드 하고 그 외 모든 자료는 “첨부파일”에 업로드 한다.
- 신규논문 투고 때에는 논문 유사도 검색 결과를 첨부한다. 논문 유사도 검색은 <https://check.kci.go.kr/>을 이용하거나, 학회 홈페이지 논문투고 사이트에서 KCI 문헌 유사도 검사 서비스를 클릭 후 이용할 수 있다.
- 논문투고 규정 확인서를 작성하여 업로드한다. 논문투고 규정

확인서는 홈페이지에서 다운로드하거나 대한임상독성학회지 뒤편에 첨부된 서식을 이용한다.

- 신규논문 투고 때에는 온라인 논문 투고 심사시스템에 논문 투고 지침에서 공지된 투고비를 이체후 증빙 자료를 “첨부파일”에 업로드 한다.
- 신규 논문투고/수정 논문투고 시 저작의 소속을 알 수 있는 내용이 원본 파일이나 첨부자료(그림/표) 내용에 들어가면 안 된다.
- Word 문서로 투고할 경우 줄 수 매기는 방법을 이용하여(전자 논문투고 홈페이지 규정 및 안내 참고) 줄 수를 매긴다.
- 전자논문투고를 위해서는 대한임상독성학회 홈페이지를 통해 회원으로 가입이 되어야 하며 이것은 대한임상독성학회 정회원 가입을 의미하지 않고 단지 투고시스템에 온라인 회원 가입을 의미한다.
- 신규 논문투고 시 저자 정보를 입력할 때 유의사항을 미리 읽어 보고 입력한다.

B. 논문 투고 후 수정된 원고의 제출

- 심사결과를 받았을 때 90일, 30일 이내에 수정본을 제출해야 한다. 그렇지 않으면 새 원고로 처리한다. 정당한 사유 없이 지연되는 경우 저자들이 논문을 철회한 것으로 처리한다.
- 지시사항과 심사 결과지에 포함된 내용을 자세히 읽고 따른다.
- 저자명이나 병원명 등 저자의 정보가 모두 삭제된 이중 맹검 심사가능한 수정본을 투고해야 한다.
- 수정한 원고는 전자 논문투고시스템(<https://ksclintox.jams.or.kr/>)을 통해 제출한다. my manuscripts 아래에 있는 manuscripts in revision에서 해당 논문을 찾아 create revision 과정에 맞춰 진행한다. 전자 논문투고시스템 이용 시 문제가 발생하면 아래로 메일을 보내 문의한다.

대한임상독성학회지 사무실 ksclintox@gmail.com,

간행이사 차용성 emyscha@yonsei.ac.kr/간행간사 이윤석 yslee524@gmail.com

- 심사위원의 수정요청은 심사위원의견서와 심사위원이 수정한 논문 파일을 통해서 이루어진다. 심사위원이 수정한 논문 파일에서 수정요청 부분은 붉은색으로 표시된다. 저자는 이를 수정한 후 파란색으로 표시하여 수정 논문 투고한다.
- 투고가 완료되지 않은 원고를 수정하기 위해서는 my manuscripts에서 “revised manuscripts in draft”에서 진행한다. 투고과정을 계속하려면 “continue submission” 버튼을 눌러 진행한다.
- 편집인/심사자의 의견에 대해서는 각각 개별적(point-by point)

으로 답변해야 한다. View and response to decision letter에 답변을 넣거나, 워드 파일에 작성한 후 업로드할 수 있다.

- 저자 사항에 변동이 있는 경우 편집인에게 즉시 알려야 한다.
- 파일을 업로드할 때, 원래 올렸던 원본 파일은 삭제하고 수정된 파일을 업로드한다. 파일의 순서를 변경하고 싶으면 upload 페이지, order 열의 드롭다운을 사용하면 된다.
- 수정본의 main document는 2부를 제출해야 한다. 모두 MS 워드 파일이다. 한 부는 원고의 수정사항을 표시하지 않은 깨끗한 원고이다. 다른 원고는 MS 워드의 변경내용 추적기능과 메모 기능을 활용하여 변경된 내용을 표시한 원고이다. 메모에서는 편집인 3 (편집인의 3번 지적에 관한 내용), 심사자 1-2 (심사자1의 2번 지적에 관한 내용) 등과 같이 명확히 구분하여 기재한다.

C. 게재 승인된 최종 논문 제출

- 최종 논문투고 시에는 표지에 저자의 소속 및 이름 등이 기재되어 있어야 한다.
- 저작권 이양 동의서에 모든 저자가 사인 후 스캔하여 최종 논문과 같이 업로드한다. 저작권 이양 동의서는 대한임상독성학회지 홈페이지(<https://jksct.or.kr/>)에서 다운로드하거나 대한임상독성학회지 출판본 뒷면에 첨부된 서식을 이용한다.
- 논문의 게재가 확정 되었을 때 게재료를 입금한다.

V. 대한임상독성학회지의 심사과정

1. 편집사무실에서는 투고된 원고가 대한임상독성학회에 적합한 원고인지, 투고에 필요한 모든 내용을 포함하고 있는지를 먼저 확인한다. 심사 시작 전, 이 단계에서 저자에게 수정요청을 할 수 있다.
2. 투고된 원고는 해당 분야의 2~3명의 전문가와 편집위원이 심사한다. 심사위원은 편집위원이 위촉한다.
3. 본지는 이중맹검 전문가 심사(double-blinded peer review)를 한다. 심사자나 저자 모두 상대의 신분에 대해 알 수 없다.
4. 저자들은 투고관리시스템(<https://ksclintox.jams.or.kr/>)을 통해 심사 진행 과정을 확인할 수 있다.
5. 투고된 원고는 다음 중 하나로 결정된다:
 - 게재가능(accept): 이 원고는 게재가 승인됨.
 - 수정후 게재/재심(minor/major revisions): 심사 결정 후 8주 이내에 수정본을 제출함. 그렇지 않을 경우 새 원고로 투고해야 함.

- 게재불가(reject): JKSCT에서는 부적합한 원고로 더는 고려 대상이 아님.

6. 원고의 “accept” 결정은 연구 내용의 과학적 타당성 및 독창성에만 근거하지 않는다. 다른 논문들에 비해 얼마나 새로운 정보가 있는지, 그 중요성은 어떤지, JKSCT에 꼭 필요한 원고인지 등을 다양하게 검토한다.
7. 일반적으로 심사결과를 알릴 때는 어떠한 이유로 그런 결정이 내려졌는지에 대해 상세히 기술한다. 때때로 저자에게 보내는 심사의견은 최종적인 편집위의 결정과 일치하지 않는 것으로 보일 수 있다.
8. 만일 저자가 심사 결과에 대해 받아들일 수 없다면, 편집사무실(ksclintox@gmail.com)로 이의를 제기할 수 있다. 그러나 대부분은 비효과적이므로 장려하지는 않는다.

VI. 저작권과 출판 비용

A. 저작권

출판 이후 논문의 내용에 관한 모든 저작권은 대한임상독성학회 소유하며, 학회의 허락 없이 다른 곳에서 출판할 수 없다. 또한, 이 학술지는 오픈액세스로 Creative Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)의 기준을 따른다.

B. 투고비 및 논문 게재료(Submission Fee & Publication Fee)

1. 논문의 투고 시에는 투고비 6만 원을 대한임상독성학회에 입금해야 한다. 단, 서신을 투고할 때는 투고비를 입금하지 않아도 된다.

카카오뱅크 7979-70-38973 예금주: 김수진(대한임상독성학회 총무이사)

2. 논문의 게재가 확정되었을 때는 영문초록 교정과 편집, 출판 등에 필요한 게재료 30만 원을 대한임상독성학회에 입금해야 한다. 논문게재료 입금이 확인된 논문에 대해서만 논문게재료 증명서를 발급한다. 도안료 및 제판비, 그 밖의 특수 인쇄에 대한 실비는 책임저자가 부담한다. 논문 별책은 배포하지 않으며, 별책이 필요한 경우 비용은 책임저자가 부담한다.

카카오뱅크 7979-70-38973 예금주: 김수진(대한임상독성학회 총무이사)

VII. 학회지 투고용 논문에 관한 문의

(02841) 서울특별시 성북구 고려대로 73(안암동5가) 고려대학교 안암병원 응급
의학과 의국/대한임상독성학회지 사무실

Tel: +02-920-5466, FAX: +02-920-5407, E-mail: ksclintox@gmail.com

대한임상독성학회지 투고규정을 충분히 숙지하여 논문을 작성하신 후 신규논문 투고 시 아래의 논문투고 규정 확인서에 내용을 본문에 반영후 투고시스템에 업로드해주시기 바랍니다.

투고규정에 위배되는 논문은 접수가 반려 또는 심사 거부되오니 준수하여 주십시오.

1. 원고형식

- 원고는 전자논문투고 화면에서 윈도우 기반의 MS 워드 포맷(*.doc이나 *.docx)을 이용하여, A4용지에 10포인트 크기, 200%(또는 2열 간격:double space) 형식으로 작성하였는가?
- 각 면의 쪽수를 하단 중앙에 표기하였는가?
- 원고는 표지, 초록, 본문, 참고문헌, 표(Tables), 그림 및 사진(figures) 순서로 작성하였는가?

2. 표지

- 원저, 증례, 종설, Image임을 표기하였는가?
- 논문 제목, 저자/소속, 책임자 정보를 국/영문으로 각각 기재하였는가? 그 외 정보는 모두 영문으로 작성한다.
- 논문 제목을 2줄(한글 30자 이내, 영문 제목은 20 단어 이내)이 넘지 않도록 기재하였는가?
- 모든 저자의 이름과 소속을 기재하였는가?
- 저자들이 여러 기관에 소속된 경우 주 연구기관을 먼저 기록하였는가?
- 각 저자의 이름 뒤, 소속의 앞에 위치자 숫자(1, 2, 3...)를 넣어 구분할 수 있게 하여 번호순으로 기재하였는가?
- 책임저자의 정보(이름, 소속, 주소, 전화번호, 이메일)를 기재하였는가?
- 모든 저자의 ORCID 번호를 기재하였는가?
- 이해관계의 여부를 기재하였는가?
- 중복 및 이중 출판을 공개하였는가?
- 논문 인쇄본의 상단에 들어갈 간략한 영문 제목(축약 제목)을 작성하였는가?
- 축약 제목을 띄어쓰기와 구두점을 포함하여 50자가 넘지 않도록 작성하였는가?

3. 초록

- 한글과 영문으로 각각 페이지를 달리하여, 영문은 250 단어 이내로 작성하였는가?
- 한글과 영문의 내용이 일치하는가?
- 증례와 종설을 제외한 원저의 논문 초록은 연구의 목적, 방법, 결과, 결론으로 구분하고 줄을 바꾸어 기재하였는가?
- 중심단어(key words): 초록 말미에 3~5개의 key word를 기재하고, MeSH에 공인된 단어 및 약자를 사용하였는가?
- 임상시험(randomized controlled trial, RCT)의 경우 결론 뒤에 임상시험 등록번호를 기재하였는가? (ex: NCT 01616745)

4. 본문

- 원저: 서론, 대상과 방법, 결과, 고찰, 결론 순으로 작성하였는가?
- 증례: 서론, 증례, 고찰 순으로 작성하였는가?
- 종설: 서론, 본문, 결론 순으로 작성하였는가?
- 서론: 3개 문단 구성, 500 단어 이내로 작성하였는가?
- 대상과 방법: 연구 디자인, 연구 설정 및 대상, 연구 프로토콜, 측정방법이나 주요 예측값 데이터 분석(샘플의 크기, 통계 방법, 사용한 프로그램) 등과 같은 소항목을 포함하였는가?
- 연구에서 장비를 사용하는 경우 모델번호, 회사명, 회사 위치 등을 괄호 안에 기재하였는가?
- 사람과 관련된 데이터를 포함하는 연구는 IRB나 그에 상응하는 기관의 승인을 받았는가?
- 동물을 대상으로 한 연구의 경우 IACUC나 그에 상응하는 기관의 승인을 받았는가?

5. 참고문헌(References)

- 저자명 표기: 6인 이하면 전원을 기록하고, 7인 이상일 경우 6인 이후에 et al.로 기재하였는가?
- 학술지명 표기: Index Medicus 또는 KoreaMed (<http://www.koreamed.org>)의 공인된 약자를 사용하였는가?
- 본문에 처음 나타는 순서대로 번호를 매겼는가?
- 각각 참고문헌은 관련된 문장 끝에 1, 2, 1-3과 같이 위첨자로 표기하였는가?
- 출판되지 않아 참고문헌으로 인정되지 않는 자료들은 해당 부분의 괄호 안에 기재하였는가?
- 학술지: 저자명. 제목. 잡지명. 발행연도;권:첫쪽-끝쪽.
- 단행본: 저자명. 제목:(부서명). 판(ed). 발행지:발행사;년도. 첫쪽-끝쪽(p).
- 단행본 중의 한 장(chapter): 저자명. 장(chapter)명. In: 편저자명, editors. 책이름. 발행지:출판사명;연도. 쪽(p).
- 인터넷 홈페이지 자료의 표기를 확인하였는가?
- 페이지 표시는 중복을 피하는 방법으로 기재하였는가?

6. 표(Tables)

- Table은 각각 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 영문과 아라비아 숫자로 선명하게 원고의 참고문헌 다음 장에 첨부하였는가?
- Table 제목은 상단에 절과 구의 형태로 기술하였는가?
- Table에서 약자를 사용할 때는 하단에 풀어서 설명하였는가?
- 표는 MS 워드의 표 기능을 활용하여 작성하였는가?
- 각각의 표는 표 제목과 함께 별도의 페이지에 작성하였는가?
- 표에서 사용한 약어는 표 주기사항에서 모두 풀어 기재하였는가?
- 만일 표가 저작권이 있는 다른 자료의 것이라면 저작권자로부터 서면 허락을 받아야 하며, 그 내용을 표 주기사항에 기재하였는가?

7. 그림(figure)과 그림 설명

- Figure 하단에 제목은 절로, 설명은 완전한 문장의 형태로 영문을 사용하여 기술하며, 별도의 페이지에 작성하였는가?
- 그림 (line drawing)은 원본이어야 하며, 선명해야 하고 본문에서 언급되었는가?
- 그림을 재작성하여 원본의 질을 향상하지 말아야 함을 확인하였는가?
- PDF로 된 그림을 사용하지 말아야 하는 것을 확인하였는가?
- 그림에 사용한 상징, 화살표, 문자들은 그림 설명 부분에서 자세히 기술하였는가?

- 크기, 배치, 색상에 대한 특별한 사항을 명확히 기술하였는가?
- 그림은 본문에서 인용된 순서에 따라 번호를 붙였는가?
- 동일 번호에서 여러 장의 사진 또는 그림이 있는 경우, 아라비아 숫자 이후에 A, B, C 글자를 기입하여 표시하였는가?
- 컬러 사진은 최소 300dpi, 12.5cm (5inch) 이상의 RGB TIF 파일; 흑백 사진은 300dpi, 12.5cm (5inch) 이상의 grayscale로 된 TIF 파일 기준에 적합한가?
- 병리 사진은 염색법과 축척을 기술하고, 핵심적인 내용은 그림에 화살표 등으로 표시하였는가?
- 만일 그림이 저작권이 있는 다른 자료의 것이라면 저작권자로부터 서면 허락을 받아야 하며, 그 내용을 그림 설명에 기재하였는가?

8. 원고제출

- 신규/수정 논문투고 시 이중맹검을 위해 저자의 이름과 소속, 책임저자의 정보를 삭제하였는가?
- JAMS 투고시스템에 제출자료에 이중맹검된 심사용 본문을 업로드 하였는가?
- JAMS 투고시스템에 첨부파일에 이중맹검전 본문과 모든 관련 파일을 업로드 하였는가?
- 최종 논문투고 시 저자의 이름과 소속, 책임저자의 정보를 기재하였는가?
- 논문투고 심사료 6만 원을 입금 및 이체확인증을 첨부파일에 업로드 하였는가?

투고 종설/원저/증례/Image 명:

책임저자 _____ 서명 _____

아래의 저자들은 제출한 아래의 논문이 출판되는 경우 인터넷 유통을 포함한 모든 형태의 출판 소유권 및 저작권을 대한임상독성학회에
이양하는데 동의합니다.

날짜:

논문제목 (국문과 영문 모두 표기)

• 국문:

• 영문:

투고형태 종설 / 원저 / 증례 / Image

저자서명(모든 저자들의 이름을 국문과 영문으로 표기하고 각각 서명하여 주십시오.)

	국문이름	영문이름	서명
책임저자			
저자			

공동 저자가 더 있는 경우에는 복사하여 사용하십시오.

어디서나 **OK** 간편하게 **OK**

바로고 강력한 대한민국 위산분비차단제, 케이캡구강불해정

케이캡구강불해정 50밀리그램 (테고프라잔) **[원료약품 및 그 분량]** 이 약 1정(350.05mg) 중, 유효성분: 테고프라잔(별규)-50mg, 기타첨가제: 페퍼민트미크로비5010, 펠리톨플래쉬, 크로스포비돈, 수크랄로스, 효소처리스테비아, 스테아르산마그네슘, 말티톨, D-만니톨, 콜로이드성이산화규소 **[성상]** 흰색의 불룩한 원형의 구강불해정 **[효능·효과]** 1. 미란성 위식도역류질환의 치료, 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료, 3. 위궤양의 치료, 4. 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법 - 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법 **[용법·용량]** 이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다. 1. 미란성 위식도역류질환의 치료: 1일 1회, 1회 50mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료: 1일 1회, 1회 50mg을 4주간 경구투여한다. 3. 위궤양의 치료: 1일 1회, 1회 50mg을 8주간 경구투여한다. 4. 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법 - 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법: 헬리코박터파일로리 감염 환자들은 제균요법으로 치료받아야 한다. 이 약 50mg과 아목시실린 1g, 클라리트로마이신 500mg을 1일 2회 7일간 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 구강불해정으로 이 약을 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 복용하거나, 물과 함께 복용한다. **[사용상의 주의사항]** 1. 다음환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자, 2) 아타자나비어, 넬피나비어, 또는 릴피비린 함유제제를 투여 중인 환자(5. 상호작용 항 참조), 3) 임부 및 수유부 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
*기타 자세한 사항은 제품설명서를 참고하십시오.

Reference Han S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(7):751-759

