

## 성인 연 중독 환자에서 DMSA을 이용한 착화치료 효과에 관한 증례

순천향대학교 의과대학 산업의학교실

이 용 진

— Abstract —

### A Case Study on the Effect of Chelation Therapy with Dimercaptosuccinic Acid (DMSA) for Lead Poisoning in an Adult

Yong Jin Lee

*Department of Occupational Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University*

**Objectives:** We wanted to investigate the efficacy of dimercaptosuccinic acid (DMSA) for the treatment of lead poisoning in an adult.

**Methods:** The chelation therapy was applied using oral DMSA after measuring the blood lead and performing, renal function tests, liver tests and a physical examination. This therapy with oral DMSA 30 mg/kg/day was administered three times a day for 5 days to an adult patient with a pre-chelation blood lead concentration of 75  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Testing was performed by assessing the daily blood lead level, the blood ZPP, the urine ALA, the symptoms and side effects were assessed by conducting a physical examination.

**Results:** DMSA therapy given for the duration of 5 days reduced the blood lead concentration from 75  $\mu\text{g}/\text{dL}$  to 21.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . The blood ZPP concentration fell from 366  $\mu\text{g}/\text{dL}$  to 300  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . The urine ALA concentration fell from 9.71 mg/L to 0.38 mg/L. In addition, the symptoms of headache, dizziness and abdominal pain that were induced by lead were improved after 2 days of chelation therapy. The vomiting did not improve after 5 days of chelation therapy, but this resolved 14 days following cessation of therapy. No adverse effects of DMSA therapy were seen.

**Conclusions:** Oral chelation therapy with DMSA 30 mg/kg/day is possible without being admitted to a hospital and it is generally effective, safe, and relatively inexpensive. DMSA provides a positive effect on adult patients who have lead poisoning.

**Key Words:** DMSA, Lead poisoning, Chelation therapy

### 서 론

연은 수천 년 전부터 인류가 사용해오던 가장 오래된 금속물질로 미세한 연 분진 및 흡의 호흡기를 통한 흡입과 수용성 연 화합물의 섭취로 인한 위장관을 통하여 흡수되어 적혈구와 결합된 후 처음에는 뇌, 간 및 골수, 교환 같은 다양한 연부조직에 분포된 후 천천히 뼈속에 저

장된다. 인체 내로 흡수된 연은 인체의 모든 조직에서 발견되나 체내의 총 연량의 90%는 뼈속에 축적되고 혈액과 연부조직에 5%정도가 존재하며, 무기연 70% 정도는 소변을 통해 이루어지고, 대변으로도 일부 배설되며, 아주 적은 량의 연은 땀이나 머리카락, 그리고 손발톱으로도 배설된다. 뼈속의 연은 영구적으로 축적되는 것이 아니라 서서히 혈액으로 용출되며 반감기는 수년에서 수십 년으

로서, 연의 체내 축적을 그대로 방치하면 심각한 연중독 증상을 유발하여 조혈기관의 장애를 가져와 빈혈이 발생하며<sup>1)</sup>, 신장기능의 장애 및 생식기능의 장애도 발생할 수 있다고 하였다<sup>2)</sup>. 연 노출에 의한 인체영향을 평가할 때 단순히 연이 체내에 흡수된 상태를 나타내는 연 흡수(lead absorption)와 이에 따른 여러 장기에 영향을 주어 나타나는 실질적인 장애인 연중독(lead intoxication)의 경우로 구분하는데, 연 흡수의 지표로는 혈액 및 소변에서 연을 직접 정량하여 혈중 연량과 소변 연량을 측정하는 방법이 있으며, 연 중독의 지표로는 연 흡수로 인해 조혈기능의 이상이 나타나서 혈액소 합성 과정에서 나타나는 전구물질들을 혈액이나 소변에서 측정하는 방법으로 소변 δ-aminolevulinic acid (ALA) 및 혈중 zinc protoporphyrin (ZPP)를 검사하는 것이다<sup>3,4)</sup>.

연 중독에 의한 증상은 주로 혈중 연량이 50 µg/dL 이상에서 나타난다고 하였지만<sup>5,6)</sup> 혈중 연량이 30 µg/dL 이하에서도 인체에 주요 기능장애를 초래한다고 보고하였으며<sup>5,7,8)</sup>, 부분적으로는 신경계의 발달에도 영향을 준다고 하였는데<sup>9-11)</sup>, 미국 Center for Disease Control는<sup>12)</sup> 혈중 연량의 농도에 따른 착화치료 적용에 대한 권고 지침을 마련하였는데 어린이 경우에는 혈중 연량 45 µg/dL 이상인 경우에만 착화요법을 하도록 제한하고 있으며, 성인에서는 혈중 연량 100 µg/dL 이상에서는 뇌증상이나 경련 같은 뇌증독 증상이 함께 동반될 수 있기 때문에 항상 착화치료를 시행할 것을 권고하였고, 혈중 연량 80~99 µg/dL 정도에서는 착화치료가 강력히 고려되어야 하며, 혈중 연량 50~79 µg/dL 사이에서는 납중독으로 인한 관련 증상과 징후가 있을 경우에만 선택적으로 착화치료가 고려될 수 있다고 권고하고 있다.

연 중독에 대한 착화 치료는 체내 연의 소변배설을 촉진하고 체내에 축적된 연을 재가동시켜 배설토록 하는 것으로서 수십 년 동안 사용되어져 왔는데, 대부분의 많은 국가에서는 성인들의 연 중독의 착화 치료로 Calcium disodiumedetate (CaNa<sub>2</sub>EDTA)를 주로 사용해 오고 있었으나 투여방법이 정맥혈관내 주사로 입원하여 치료를 받아야 한다는 불편함과 자체의 신독성 때문에 최근에는 미국을 비롯한 일부 국가에서는 비교적 부작용이 적고, 경구투약이 가능한 dimercaptosuccinic acid (DMSA)를 이용한 성인 연중독의 치료의 효율성에 관한 많은 연구들이 보고되고 있으나<sup>13)</sup>, 국내에서는 DMSA를 이용한 성인에서의 착화치료에 효과에 대한 연구 및 증례보고는 거의 없는 실정이다.

이에 저자는 CaNa<sub>2</sub>EDTA보다 비 침습적이고 투약이 간단한 방법으로 입원치료가 필요 없는 DMSA의 착화치료에 대한 효율성을 알아보고자 성인 연중독 환자 1례를 대상으로 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 착화

치료를 시행하여 혈중 연량 및 혈중 ZPP, 요중 ALA 배설량 등의 연 노출 지표와 연 중독으로 인한 증상의 변화를 조사하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례

충남 소재의 00전자에서 연을 사용하여 제품을 생산하는 공정에서 1일 평균 12시간 씩 2주 간격으로 주, 야간 교대작업을 해 오던 19세 남자 환자는 수개월 전부터 식욕부진 및 오심, 구토 등의 위장관 장애를 간헐적으로 호소하다가 내원 1개월 전부터는 증상이 더욱 악화되어 물만 섭취하여도 구토 증세 및 복부 통증을 느낀다고 하였으며, 또한 2~3개월 전 부터는 두통 및 현기증이 간헐적으로 있었으며 특히 서있을 경우 현기증이 더욱 심하게 느껴진다고 하였다. 약 1개월 전부터 요통과 함께 배뇨 곤란 및 배뇨 통증을 보였다. 과거 질병력은 2년 전 신장 질환으로 약 2주간 입원치료를 받은 경력이 있었고, 어머니 또한 신장질환으로 약 2개월 정도 입원 치료한 가족력을 가지고 있었다. 약물 복용력, 한약 복용력 및 약물 알러지의 병력이 없었으며, 직업력은 고교시절 실습 6개월 포함하여 약 18개월 정도 연 노출경력이 있었으며, 2002년도 환자가 근무하는 공정의 기중 연 농도 측정결과 지역시료에서 각각 0.1630 mg/m<sup>3</sup> 및 0.2671 mg/m<sup>3</sup>, 개인노출시료에서는 0.4037 mg/m<sup>3</sup> (노출기준: 0.05 mg/m<sup>3</sup>)로 허용농도를 초과하는 고농도의 연에 노출되었으나 방진보호구는 간헐적으로 착용하였다고 하였다.

DMSA에 의한 착화치료 투약 전 신체검사에서 신장 178 cm, 체중 74 kg 이었으며, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 63회, 호흡수 22회/분으로 정상하였고, 이학적 검사상 상복부의 약간의 압통을 보였으나 옆구리 압통은 보이지 않았으며, 흉부 x-ray검사는 정상하였고, 심전도 검사도 정상소견을 보였다. 사회력상 음주는 하지 않았고 흡연도 하지 않았다. 혈액검사상 혈액소 14.0 g/dL, 혈구용적치 41.6%(MCV 88.1 fL, MCH 29.6 pg, MCHC 33.6 g/dL), 적혈구 4,720,000 개/uL, 백혈구 6,200 개/uL (호중구 50.8%, 림프구 34.6%, 단핵구 6.3%, 호산구 7.8%, 호염기구 0.5%), 혈소판 450,000 개/uL로 약간의 혈소판 증가 소견을 보였으며 혈액도말검사상 적혈구는 정상소색(normochromic) 정혈구성(normocytic) 변형적혈구 증가증(poikilocytosis)을 보였고, 연 노출지표 검사 상 혈중 연(PbB) 75.0 µg/dL, 혈중 ZPP 366 µg/dL, 요중 ALA 9.71 mg/L로 증가되었고, 혈청 생화학 검사상 총단백 7.4 g/dL, 알부민 4.4 g/dl, 총 빌리루빈 0.4 mg/dl, 직접 빌리루빈 0.1 mg/dL, AST 29 IU/mg/L, ALT 28 IU/mg/L, r-GTP 54 IU /mg/L, 알카리성 포스파타제 81 IU

/mg/L, LDH 326 IU/mg/L, 혈중 요소질소(BUN) 14.4 mg/dL, 혈중 크레아티닌(Cr) 0.9 mg/dL 이었으며, 전해질 검사상 Na 143 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 103 mmol/L로 정상소견을 보였으며, 소변 검사상 요단백은 정상, 요 잠혈 양성(++), 요 백혈구 양성(++)소견을 보였다. DMSA에 의한 착화 치료는 DMSA 30 mg/kg/day 용량을 체중 당 10 mg으로 계산하여 8시간 간격으로 하루에 3회 복용토록 하였으며, 치료기간은 5일간 투약하였다. DMSA에 의한 착화 치료를 시행하면서 경과 시간에 따라 연 노출 지표들의 변화를 관찰한 결과, 혈중 연량의 변화는 착화치료 전 혈중 연량은 75.0  $\mu\text{g/dL}$ 에서 DMSA 10 mg/kg 1회 복용 4시간 후 혈중 연량은 65.7  $\mu\text{g/dL}$ 로 약 10  $\mu\text{g/dL}$ 의 혈중 연량의 감소를 보였으며, 투약 1일 후 혈중 연량은 56.7  $\mu\text{g/dL}$ 로 착화치료

전 혈중 연량의 75.6% 수준으로 감소하였고, 2일 후 혈중 연량은 42.1  $\mu\text{g/dL}$ , 3일 후 혈중 연량은 29.3  $\mu\text{g/dL}$ , 4일 후 혈중 연량은 23.4  $\mu\text{g/dL}$ , 5일 후 혈중 연량은 21.8  $\mu\text{g/dL}$ 로 착화치료 전 혈중 연량의 29% 수준으로 많은 혈중 연량의 감소를 보였으나 DMSA 5일간의 착화 치료 완료 후 시행한 추적 검사에서 투약 14일 후 혈중 연량은 48.3  $\mu\text{g/dL}$ , 투약 21일 후 혈중 연량은 46.9  $\mu\text{g/dL}$ 로 재상승을 보였으며, 혈중 ZPP는 착화치료 전 혈중 ZPP 366  $\mu\text{g/dL}$ 에서 DMSA 10 mg/kg 1회 복용 4시간 후 혈중 ZPP는 335  $\mu\text{g/dL}$ 로 약간의 감소를 보였으며, 투약 1일 후 ZPP는 331  $\mu\text{g/dL}$ , 2일 후 ZPP 323  $\mu\text{g/dL}$ , 3일 후 ZPP 322  $\mu\text{g/dL}$ , 4일 후 ZPP 324  $\mu\text{g/dL}$ , 5일 후 ZPP는 300  $\mu\text{g/dL}$ 로 착화치료 전 혈중 ZPP의 81.9% 수준으로 미미한 감소를 보였으나

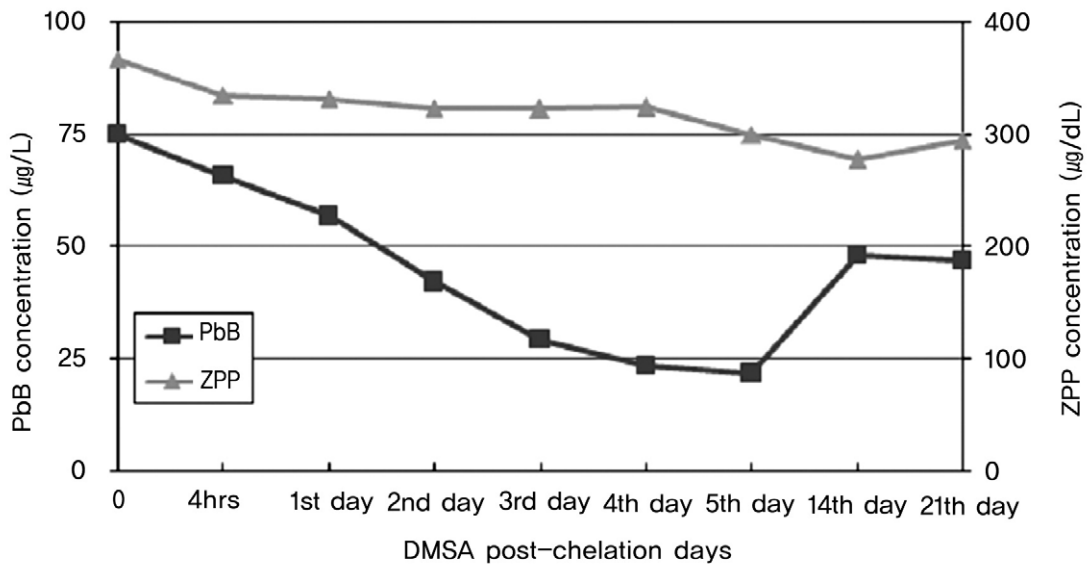


Fig. 1. Effect of DMSA duration 21 days on blood lead and zinc protoporphyrin concentration.

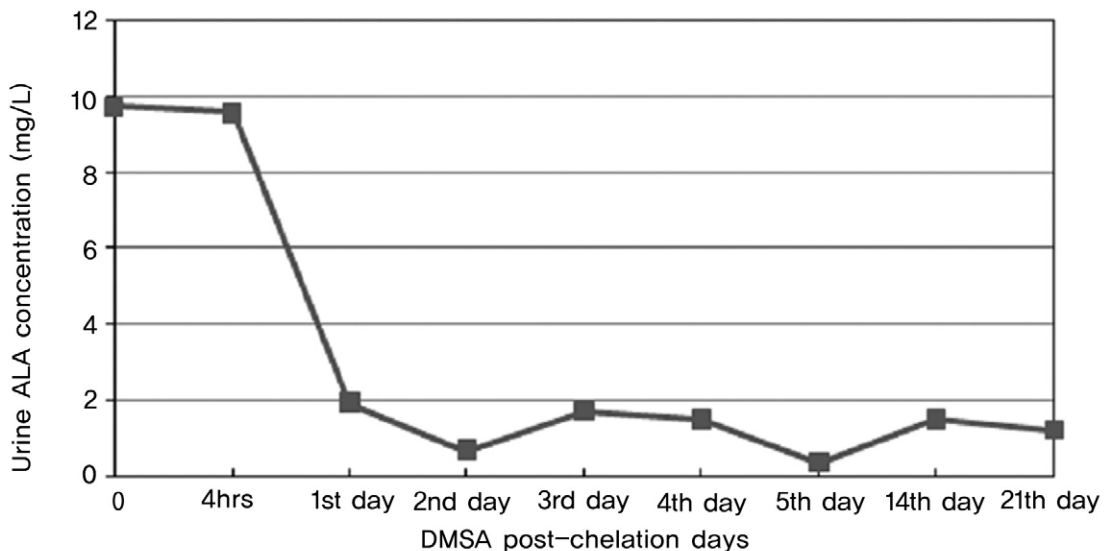


Fig. 2. Effect of DMSA duration 21 days on urine  $\delta$ -aminolevulinic acid concentration.

투약 14일 후 혈중 ZPP 277  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 투약 21일 후 혈중 ZPP 294  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 꾸준한 증가를 보였다(Fig 1). 요중 ALA의 변화는 착화치료 전 9.71 mg/L 에서 DMSA 10 mg/kg 1회 복용 4시간 후 9.54 mg/L로 미미한 변화를 보이다가 1일 후 요중 ALA는 1.95 mg/L로 매우 큰 폭의 감소를 보여 착화치료 전 요중 ALA의 20.4% 수준으로 정상범위를 보였으며 2일 후 요중 ALA는 0.70 mg/L, 3일 후 요중 ALA 1.73 mg/L, 4일 후 요중 ALA 1.51 mg/L, 5일 후 요중 ALA 0.38 mg/L로 지속적으로 정상범위를 유지하였으며, 투약 14일 후 요중 ALA 1.51 mg/L, 투약 21일 후 요중 ALA 1.21 mg/L으로 지속적으로 정상범위를 유지하였다(Fig. 2). 연 중독에 의한 증상의 변화는 두통 및 현기증, 복부 통증은 DMSA 투약 2일 후부터 호전되었으나 구토 증상은 복약 기간 내 지속되었다.

### 고 찰

일반적으로 금속중독의 치료에서 착화제의 작용기전은 금속의 배설을 증가시켜 체내 부하량을 감소시키고 위장관에서의 독성 금속의 흡수를 줄이는 것으로서 DMSA는 1940년 Friedheim 등<sup>14)</sup>에 의하여 제조되어 주로 주철흡충의 치료제로 사용되어 오다가 1965년 중국 Wang 등<sup>15)</sup>에 의하여 처음으로 정맥내 주사로 DMSA를 투입하여 소변 중 연 배설량을 조사하는 연구를 시작되었으며 최근에는 미국을 비롯한 세계 여러 국가에서 경구용 DMSA를 이용한 연 착화치료에 관한 많은 임상적 치료 연구가 진행되고 있다<sup>16-23)</sup>.

성인에서 착화치료는 혈중 연량이 상당히 높거나 유의한 납중독 증상과 징후가 있을 경우에만 적용이 되나 이에 대한 근거중심의 지침은 적절한 자료가 부족하여 없는 실정으로 우선적으로 지속적인 연 노출을 방지하고자 환자는 착화치료를 시행하기 전 현장작업에서 격리하는 작업 전환을 시행하였다. 본 증례에서는 작업 전환 후에도 혈중 연량이 75  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 높았고, 두통 및 현기증, 오심 및 구토, 복부 통증 등의 연 중독 증상을 호소하였지만 연 중독에 의한 뇌손상에서 일반적으로 나타나는 불안 및 우울증, 기억력과 집중력의 저하 및 과다 흥분증, 진전, 간질발작 등의 중추신경계 증상은 없었으며, 지속적이고 발작적인 구토증상도 없었고, 상복부 통증 양상이 발작적으로 수축하여 반복되는 경련성 통증을 나타내는 연산통의 증상에 비하여 다소 경미한 증상을 보였으며, 본 증례에서는 요통은 호소하였지만 연 노출로 인한 운동신경마비 증상인 손목의 처짐(wrist drop)징후 및 근육의 떨림, 운동신경마비 증상 등은 보이지 않아서 신경전도 및 근전도 검사는 실시하지 않았다. 연 착화치료시 입원치료

및 외래치료의 적응증에 대한 명백한 자료는 없으나, 고도의 납 노출에 의한 중추신경계 증상으로 망상, 발작, 혼수, 마비, 연 뇌증 및 중증 빈혈, DMSA에 약물 알레르기가 있어 CaNa<sub>2</sub>EDTA에 의한 착화치료가 필요한 경우, 위장벽의 평활근이 발작적으로 수축하여 갑자기 반복되는 경련성으로 나타나는 연산통은 치료하지 않으면 몇 일간 지속될 수도 있고 심지어 일주일 이상 지속되며, 칼슘 글루코네이트 및 기타 항경련제를 정맥주사하면 증상은 즉시 가라앉으나 환자의 연 노출 여부를 모르는 경우에는 시험적 개복술을 하게 될 때도 있으므로 입원치료가 필요하나, 두통, 피로, 수면장애, 식욕부진, 관절통증 및 근육통 등의 연 노출에 의한 비특이적 증상 및 증후가 있어 착화치료가 필요한 경우 및 CaNa<sub>2</sub>EDTA에 의한 신장기능의 악화가 우려되는 경우에는 DMSA를 이용한 외래치료가 가능하리라 사료되는 바, 환자의 과거력 및 현 증상으로 신장기능의 손상을 고려하여 보다 비 침습적이고 입원치료가 필요 없이 경구투여가 가능한 DMSA를 이용하여 착화치료를 시행하였으며, 착화치료를 시행하기 전 이학적 검사 및 혈액학적 검사, 연 노출지표검사, 혈청 생화학검사를 실시하였고, 약물 복용시 주의사항 및 약물 부작용에 대한 설명과 함께 증상 발생시 즉시 보고할 것을 사전에 고지하였고, 착화 치료기간 중에는 매일 문진을 통하여 부작용의 이상 징후를 조사하였다.

DMSA에 의한 착화치료 시 효과에 대하여 투여용량 및 투여기간에 대해서는 논란이 많은데 American Academy of Pediatrics Committee에서는<sup>24)</sup> 처음 5일간은 체중 당 10 mg으로 계산하여 8시간 간격으로 하루에 3회 (30 mg/kg/day) 복용토록 하고, 그 이후 14일간은 처음용량의 2/3 정도로 감량하여 체중 당 10 mg으로 계산하여 12시간 간격으로 하루에 2회 투여(20 mg/kg/day)하는 것으로 권고되고 있으나, 직업적으로 연에 노출된 성인을 대상으로 DMSA 투여 용량에 따라 치료 효과를 비교 분석한 연구에서 DMSA 투여 후 배출되는 소변 연량은 30 mg/kg/day투여 군에서 가장 높은 소변 연량의 배출을 보여 30 mg/kg/day의 투여방법이 효과가 있다고 하였으며<sup>25)</sup>, 7명의 어린이를 대상으로 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료 군과 19일간 치료를 시행한 군을 나누어 착화치료 후 혈중 연량을 비교한 결과 5일간 치료 군 과 19 일간 치료 군 간에는 효과가 차이가 없다고 보고하여 5일간 치료가 적절함을 보여주었으며<sup>26)</sup>, 연 중독된 어린이 19명을 대상으로 치료 기간에 따른 착화치료 결과를 비교한 연구에서는 DMSA 착화치료는 처음 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료 후 추가 연장 치료를 시행하는 것이 효과가 없다<sup>17)</sup>라는 기존 문헌을 고찰해 볼 때 연 중독에 대한 착화치료는 경구용 DMSA 30 mg/kg/day 용량을 5일 동안 시행하는

것이 유용할 것으로 사료되어 본 증례에서도 DMSA 30 mg/kg/day 용량을 8시간 간격으로 하루에 3회씩 투여하는 방법으로 착화치료를 5일간 시행하였다.

착화치료에 대한 효과를 평가하는데 있어서 혈중 연량의 비교 분석은 매우 중요한 지표로서 혈중 연량은 혈액 뿐만 아니라 신장을 포함한 연부조직의 연량 까지도 모두 포함하므로 혈중 연량의 농도 변화는 연의 제거 및 재분포를 반영하기 때문에 착화 치료시 혈중 연량 농도의 측정은 가장 중요한 척도 지수로 이용되는데<sup>27)</sup>, DMSA 착화 치료시 시간에 따른 혈중 연량은 DMSA 10 mg/kg 경구 투여 후 약 3시간 경과 후에 혈중 DMSA 농도가 가장 높았고 치료 전 혈중 연량의 약 72.5%의 감소를 나타내어 DMSA를 1회 투여한 후에도 착화치료에 대한 효과가 있음을 보여주었으며<sup>25,28,29)</sup>, 직업적으로 노출된 근로자 6명을 대상으로 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료를 시행한 결과 착화치료 전 평균 혈중 연량  $79 \pm 5 \mu\text{g/dL}$ 에서 5일 치료 후 혈중 연량은 평균  $23 \pm 7 \mu\text{g/dL}$ 로 치료 전 혈중 연량의 29% 수준으로 감소하였고<sup>25)</sup>, 직업적으로 연에 노출된 성인 7명 대상 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료 결과 치료 전 혈중 연량  $45.3 \pm 8.9 \mu\text{g/dL}$ 에서 치료 후 혈중 연량  $12.3 \pm 2.5 \mu\text{g/dL}$ 로 치료 전 혈중농도의 27% 수준으로 감소하였고<sup>30)</sup>, 연에 노출된 성인 17명 대상 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 치료한 결과 치료 전 혈중 연량 평균  $74.2 \mu\text{g/dL}$ 에서 치료 후 혈중 연량  $42.8 \mu\text{g/dL}$ 로 치료 전 혈중 연량의 55.4% 수준으로 감소를 보여<sup>31)</sup> DMSA에 의한 착화치료가 효과적이었다고 보고하였는데, 본 증례에서는 치료 전 혈중 연량  $75 \mu\text{g/dL}$ 에서 DMSA를 처음 복용 후 4시간 후 혈중 연량은  $65.7 \mu\text{g/dL}$ 로 착화치료 전보다 약  $10 \mu\text{g/dL}$  정도 혈중 연량 감소를 보이다가 5일 치료 후 혈중 연량은  $21.8 \mu\text{g/dL}$ 로 치료 전 혈중 연량의 29% 수준으로 감소하여 기존의 연구와 비슷한 결과를 보여 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료가 연 중독의 착화치료에 효과가 있는 것으로 보였으나, 치료시작 후 14일 및 21일 추적 검사에서 혈중 연량은 각각  $48.3 \mu\text{g/dL}$  및  $46.9 \mu\text{g/dL}$ 으로 재상승 소견을 보여 혈중 연량의 재상승을 방지하거나 최소화하기 위해서는 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료 이후 하루에 2회 12시간 간격으로 DMSA 20 mg/kg/day 용량을 14일간 추가적으로 투여하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

ALA는 혈액소 합성과정의 첫 단계에서 생성되는 전구 물질로서 ALAD 효소에 의해 porphobilinogen (PBG)으로 전환되지만 연에 노출될 경우 이 효소의 작용이 억제되어 PBG로 전환되지 못하고 혈액에 증가되어 혈장이나 혈청에 주로 존재하고, 간장 및 신장 뇌조직에 분포한

ALA는 혈액보다 그 작용이 강하여 신경전달물질의 분비 및 합성에 억제적인 효과로 인한 독성효과를 나타내는 것으로 보고되었으며<sup>32)</sup>, 연에 의한 ALAD 활성치의 저하로 증가된 혈중 ALA는 소변으로 배설되어 소변 중 ALA 측정이 연에 의한 독성평가의 지표로서 사용되는데, 본 증례에서 소변 중 ALA는 투약 1일 후  $1.95 \text{ mg/L}$ 로 매우 큰 감소를 보이기 시작하여 착화치료 5일후  $0.38 \text{ mg/L}$ 로 지속적으로 감소하여 정상범위를 유지하는 소견을 보여 주어 큰 폭의 ALA 감소에 이어 혈중 연의 감소가 있는것 같이 보이는데 이것은 혈중 연 농도가  $30 \mu\text{g/dL}$  이하인 경우 요중 ALA 배설량과의 상관은 아주 미약하거나 없고<sup>33)</sup>, 혈중 연 농도의 변화에 따른 ALA는 역시 이상의 혈중 연 농도에서 급격히 변화하는 2차 함수적 곡선 관계가 있으며<sup>34)</sup>, 혈중 연 농도에 의한 ALA 농도는 ALAD 유전형질에 따라 다르게 나타난다<sup>35)</sup> 보고와 같이 혈중 연과 요중 ALA의 배설량은 항상 직선적인 양-반응관계가 성립되는 것은 아니며, 또한 연의 흡수 및 대사, 배설시 유전학적인 감수성의 차이로 다르게 나타날 수 있는바 추후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

체내 연 부담중 활성 혈중 ZPP는 착화치료 전 혈중 ZPP  $366 \mu\text{g/dL}$ 에서 투약 1일 후 ZPP는  $331 \mu\text{g/dL}$ , 2일 후 ZPP  $323 \mu\text{g/dL}$ , 3일 후 ZPP  $322 \mu\text{g/dL}$ , 4일 후 ZPP  $324 \mu\text{g/dL}$ , 5일 후 ZPP는  $300 \mu\text{g/dL}$ 로 착화치료 전 혈중 ZPP의 81.9% 수준으로 미미한 감소를 보여 정상범위를 초과하는 여전히 매우 높은 수치를 보였는데 혈중 ZPP는 연 노출을 평가하는 생물학적 효과 지표로서 체내에 연이 흡수되면 조혈기관에 선택적으로 작용하여 heme 합성효소의 작용을 억제하여 혈액소 형성을 방해하고 혈액내에 프로토포피린을 증가시키며, 증가된 프로토포피린은 혈액내의 아연과 결합하여 ZPP 상태로 혈액내에 축적되는데 혈중 연량이 증가한 후 2~6주후에 증가가 나타나기 시작하여 혈중 연량이  $20 \sim 25 \mu\text{g/dL}$  이상이 되면 혈중 연량에 따라 증가 양상을 보이며 혈중 ZPP 값이  $100 \mu\text{g/dL}$  이상 되면 체내에 연 흡수가 많이 된 것을 의미하므로 체내 연 축적을 예방하기 위한 적절한 조치와 함께 지속적인 연 노출에 대한 추적검사가 필요할 것을 사료된다.

DMSA를 이용한 착화치료 효과의 차이는 연구방법 및 수검자 개인차에 의해 달라질 수도 있지만 증상 호전에 대한 여부는 착화치료의 가장 중요한 척도 지수로서 많은 연구 보고에서 DMSA를 이용한 착화치료 2일 후 대부분의 증상들이 호전되었으며<sup>16,31,36,37)</sup>, 직업적으로 노출된 성인 근로자 6명에 대하여 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료를 실시한 후 초기 나타났던 증상 호전여부에 대하여 조사한 결과 착화치료 후 2명은 증상이 호전되었고, 1명은 현기증이 지속 되었으며, 다른 1명은 두통이

약간 호전 되었고, 다른 1명은 과민성 증상이 호전되었으나, 나머지 1명은 현기증, 과민성, 불면증, 오심, 구토 증상 호전되었으나 두통은 지속되었으며<sup>25)</sup>, 만성적으로 연에 노출된 성인 9명 대상으로 DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 5일간 치료한 후 증상 여부에 대한 조사에서는 4명은 치료전 호소하던 복부 통증이 착화 치료 후 호전되었고<sup>16)</sup>, 연 노출 성인 35명에 대한 증상 호소율 조사에서 두통 증상이 14명으로 가장 많이 나타났으며, DMSA 30 mg/kg/day 용량으로 착화 치료 후 11명은 치료 2일 후 호전되었고, 복부 통증 호소자 7명 중 6명은 치료 2일 후 호전되었고, 현기증 4명 중 2일 후 3명이 호전되었으며, 기타 식욕부진 및 오심, 구토, 집중력저하 등의 증상도 치료 3일 후 대부분 호전되었다고 보고하였는데<sup>31)</sup>, 본 증례에서도 두통 및 현기증, 복부 통증은 착화치료 2일 후 호전되었으며, 구토 증상은 착화 치료 5일 동안 지속되었으나 착화치료 종결 후 1주 및 2주 후에는 연 중독으로 인한 증상이 모두 호전되었는데 이런 증상의 호전은 DMSA 투여 2일후에 배설되는 연량이 전체 5일간의 배설량의 40~60%를 차지하고 있으므로<sup>31)</sup> 순환중인 혈중 연이 배설 되어서 증상들이 호전된 것으로 생각되며, 특히 복부통증과 같은 증상들은 순환되는 혈중 연이 위장관 운동에 영향을 미쳐서 발생한 것으로 순환 혈중 연이 즉각적으로 배설되어서 이런 증상이 호전되는 것으로 사료된다.

DMSA를 이용한 착화 치료 시 나타날 수 있는 부작용에 대한 조사 연구에서 약간의 간기능 효소치 상승이 DMSA를 이용한 착화치료의 부작용으로 나타날 수 있다고 하였으며<sup>38)</sup>, DMSA를 이용한 착화 치료 시 연구대상자의 약 57%에서 약간의 ALT 증가 소견을 보였지만 임상적으로는 의미 있는 간 후유증은 나타나지 않았고<sup>39)</sup>, DMSA를 이용한 착화치료의 부작용으로 상승한 간 효소치는 임상적으로 간 독성을 나타내지는 않으며 착화치료를 중단하면 호전 되었다고 하였으며<sup>25, 39)</sup>, DMSA를 착화치료 3회차 2일 후부터 구강 및 항문주위, 남성 성기주위 점막피부 수포성 발진과 간기능 수치 증가소견을 보였으나 치료 중단 후 수일 내에 증상은 호전 되어 없어졌다고 하였고<sup>40)</sup>, 조사 대상자 343명 중 3명에서 DMSA를 착화치료 2일 후부터 점막피부 반응이 나타나 5일 이상 지속되었다<sup>31)</sup>는 문헌 보고도 있었지만 본 증례에서는 간기능 수치 증가 및 피부 발진 등과 같은 부작용은 나타나지 않았다. 착화 치료 시 간기능 수치의 증가는 일시적으로 나타날 수 있으며 임상적으로 중대한 간 후유증은 나타나지 않으므로 간기능 상승으로 인하여 연중독에 대한 DMSA 착화치료를 중단한 필요는 없으리라 사료된다.

DMSA 5일간의 착화 치료 완료 후 시행한 추적 검사에서 치료 시작일로부터 14일째에는 연 노출 지표 검사결

과 혈중 연량 48.3  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 혈중 ZPP 277  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , ALAU 1.51 mg/L로 혈중 연량의 재상승 소견을 보였으며, 21일째에는 혈중 연량 46.9  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 혈중 ZPP 294  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , ALAU 1.21 mg/L로 여전히 높은 수치들을 보여주었는데 이런 결과는 DMSA 1주일 착화 치료 완료 후 뺏속의 연이 혈관 및 연부조직으로 용출되어 혈중 연량이 증가한 것으로 추정 된다. 이번 증례에서 제한점은 착화치료를 통한 효과를 평가하는데 있어서 혈중 연량의 비교 분석 및 연 중독과 관련된 증상 호전에 대한 비교 분석은 이루어졌으나 요중 연 배설량을 측정하지 못하여 혈중 연량과 비교하지 못한 것에 대한 아쉬움이 있고, 단 1명의 증례로 착화치료의 결과만을 보여주어 결과를 일반화 하는데는 무리가 있다.

결론적으로 성인 연 중독 환자에 대한 DMSA 30 mg/kg/day 용량을 이용한 연 착화치료는 구강내 복용으로 치료가 비 침습적이며, 입원하여야 하는 불편감이 없이 외래로 치료가 가능하면서 경제적이고 만족할 만한 치료 효과를 보여주어 향후 연 중독 착화치료제로서 유용할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적:** 자각 증상을 동반한 성인 연 중독 환자를 대상으로 입원치료가 필요 없는 경구용 DMSA를 이용한 착화치료 효과를 알아보려고 시도하였다.

**방법:** DMSA 용량은 30 mg/kg/day로 체중 당 10 mg으로 계산하여 8시간 간격으로 하루에 3회 경구 복용토록 하였으며 치료기간은 5일이었다. 착화치료 기간 중 매일 문진 및 이학적 검사를 통하여 자각 증상 및 부작용에 대한 조사와 함께 혈중 연량 및 혈중 ZPP, 요중 ALA 검사를 실시하였다.

**결과:** 혈중 연량은 착화치료 전 75  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 에서 착화치료 5일 후 21.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 감소하였고, 혈중 ZPP은 착화치료 전 366  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 에서 착화치료 후 300  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , ALAU는 착화치료 전 9.71 mg/L에서 착화치료 후 0.38 mg/L로 감소하였으며, 자각증상의 변화는 두통, 현기증, 복부통증 등 증상은 착화치료 2일 후부터 호전되었으나, 구토 증상은 치료 5일 후 까지도 지속되다가 치료 시작일로부터 14일째 조사에서는 호전되었으며, 간기능 수치 증가 및 피부 발진 등과 같은 부작용은 나타나지 않았다

**결론:** DMSA를 이용한 연 착화치료는 구강내 복용으로 비 침습적이며, 입원하여야 하는 불편감이 없이 외래로 치료가 가능하면서 높은 치료효과를 보여주어 향후 성인 연 중독 착화치료제로서 간편하고 비용 효과적인 치료 방법이라고 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Zenz C, Saryan L. Lead and Its Compounds. In: Zenz C(eds) Occupational Medicine. 3rd ed. Mosby-Year Book Inc. St. Louis. 1994. pp 514-5.
- 2) Hernberg S. Programme on Internationally Recommended Health Based Permissible Levels for Occupational Exposure to Chemical Agent. WHO Report. Geneva. 1979.
- 3) Kononen DW. First-year changes in blood lead and zinc protoporphyrin levels within two groups of occupational lead workers. *Ins Hyg Assoc J* 1991;52(4): 177-82.
- 4) Wildt K, Berlin M, Isberg PE. Monitoring of zinc protoporphyrin levels in blood in blood following occupational lead exposure. *Am J Ind Med* 1987;12:385-98.
- 5) IPCS. Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165. Available: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm> [cited 27 November 2009].
- 6) Pastemak G, Becker CE, Lash A, Bowler R, Estrin WJ, Law D. Cross-sectional neurotoxicology study of lead-exposed cohort. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27:37-51.
- 7) Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Rojas Lopez M, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;150:590-7.
- 8) Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, Hu H, Woolf A. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect* 2007;115:463-71.
- 9) Bellinger D, Needleman HL, Bromfield R, Mintz M. A follow-up study of the academic attainment and classroom behavior of children with elevated dentine lead levels. *Biol Trace Elem Res* 1984;6:207-33.
- 10) Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The longterm effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 1990;322:83-8.
- 11) Stokes L, Letz R, Gerr F, Kolczak M, McNeill FE, Chettle DR, Kaye WE. Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience. *Occup Environ Med* 1998;55:507-16.
- 12) Center for Disease Control. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. NCEH Pub. No. 05-05-7. Lead CAS No. 7439-92-1. Atlanta. 2005.
- 13) Lifshitz M, Hashkanazi R, Phillip M. The effect of 2,3-Dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning in adults, *Ann Med* 1997;29:83-5.
- 14) Friedheim EAH, Da Silva JR, Martins AV. Treatment of schistosomiasis mansoni with antimony-a,a'-dimercapto-potassium succinate(TWSb). *An J Trop Med Hyg* 1954;3:714-27.
- 15) Wang SC, Ting KS, Wu CC. Chelating therapy with NaDMS in occupational lead and mercury intoxications. *Chin Med J* 1965;84:437-9.
- 16) Fournier L, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F, Dally S. 2,3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:499-504.
- 17) Graziano JH, Lolocono NJ, Moulton T, Mitchell ME, Slavkovich V, Zarate C. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *J Pediatr* 1992;120:133-9.
- 18) Torres-Alanís O, Garza-Ocañas L, Piñeyro-López A. Effect of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on urinary lead excretion in exposed men. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:573-7.
- 19) Counter SA, Ortega F, Shannon MW, Buchanan LH. Succimer (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)) treatment of Andean children with environmental lead exposure. *Int J Occup Environ Health* 2003;9:164-8.
- 20) Liebelt EL. Therapeutics and toxicology issues associated with the agitated, violent, or psychotic pediatric patient. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:199-200.
- 21) Besunder JB, Anderson RL, Super DM. Short-term efficacy of oral dimercaptosuccinic acid in children with low to moderate lead intoxication. *Pediatrics* 1995;96:683-7.
- 22) Chisolm JJ. BAL, EDTA, DMSA and DMPS in the treatment of lead poisoning in children. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:493-504.
- 23) Lifshitz M, Hashkanazi R, Phillip M. The effect of 2,3 dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning in adults. *Ann Med* 1997;29:83-5.
- 24) American Academy of Pediatrics Committee. Treatment guidelines for lead exposure in children. *Pediatrics* 1970;46:389-96.
- 25) Graziano JH, Siris ES, LoIacono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:431-8.
- 26) Farrar HC, McLeane LR, Wallace M, White K, Watson J. A comparison of two dosing regimens of succimer in children with chronic lead poisoning. *J Clin Pharmacol* 1999;39:180-3.
- 27) Bradberry SM, Vale A. Dimercaptosuccinic acid(succimer; DMSA) in inorganic lead poisoning. *Clinical Toxicology* 2009;47:617-31.
- 28) McGown EL, Tillotson JA, Knudsen JJ, Dumlao CR. Biological behavior and metabolic fate of the BAL analogues DMSA and DMPS. *Proc West Pharmacol Soc* 1984;27:169-76.
- 29) Maiorino RM, Akins JM, Blaha K, Carter DE, Aposhian HV. Determination and metabolism of dithiol chelating agents : X. In humans, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid is bound to plasma proteins via mixed disulfide formation. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:570-7.
- 30) Restek-Samarzija N, Blanusa M, Pizent A, Samarzija M, Turk R, Corovic N, Jurasovic J. Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of occupationally exposed lead workers. *Arh Hig Rada Toksikol* 1998;49:137-45.

- 31) Bradberry SM, Shechan TMT, Vale JA. Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning. *Q J Med* 2009;102:721-32.
- 32) Minnema DJ, Michaelson IA. Differential effects of inorganic lead and delta-aminolevulinic acid in vitro on synaptosomal gamma-aminobutyric acid release. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;86(3):437-47.
- 33) Nuyts GD, Elseviers MM, De Broe ME. Healthy worker effect in a cross-sectional study of lead workers. *J Occup Med* 1993;35(4):387-91.
- 34) Lee BK, Hwang KY, Jang BK, Kim YB, Lee GS, Ahn HC, Kim HS, Lee SS, Ahn KD, Park JP. The Relations of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genotype to zinc protoporphyrin urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid in korean male lead workers. *Soonchunhyang J Ind Med* 1999;5(1):25-31. (Korean)
- 35) Schwartz BS, Lee BK, Stewart W, Ahn KD, Springer K, Kelsey KT. Associations of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in korean lead workers. *Am J Epidemiol* 1995;142:738-45
- 36) Friedheim E, Graziano J, Popovac D, Dragovic D, Kaul B. Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid. *Lancet* 1978;2:1234-6.
- 37) Akhtar AJ, Funnye AS, Akanno J. Gunshot-induced plumbism in an adult male. *J Natl Med Assoc* 2003;95:986-90.
- 38) Kuntzelman DR, Angle CR. Abnormal liver function in childhood lead poisoning unaffected by DMSA. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:355.
- 39) Liebelt EL, Shannon M, Graef JW. Efficacy of oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid therapy for low-level childhood plumbism. *J Pediatr* 1994;124:313-7.
- 40) Grandjean P, Jacobsen IA, Jorgensen PJ. Chronic lead poisoning treated with dimercaptosuccinic acid. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:266-9.