<증례보고>

한우에서 발생한 트리클로르폰 중독증 증례

김지현¹ · 이경현¹ · 정지열^{1,2} · 이 희³ · 손준형⁴ · 소병재¹ · 최은진^{1,*}

농림축산검역본부 ¹질병진단과 및 ³동물약품평가과, ²제주대학교 수의과대학, ⁴경북동물위생시험소 북부지소

(접수: 2018년 4월 23일, 수정: 2018년 8월 7일, 게재승인: 2018년 8월 13일)

Sudden death caused by trichlorfon poisoning in Korean native cattle

Ji-Hyeon Kim¹, Kyunghyun Lee¹, Ji-Youl Jung^{1,2}, Hee Yi³, Jun Hyung Sohn⁴, ByungJae So¹, Eun-Jin Choi^{1,*}

¹Animal Disease Diagnostic Division and ³Veterinary Drugs & Biologics Division, Animal and Plant Quarantine Agency, Gimcheon 39660, Korea

²College of Veterinary Medicine and Veterinary Medical Research Institute, Jeju National University, Jeju 63243, Korea

⁴North Branch, Gyeongbuk Veterinary Service Laboratory, Andong 36621, Korea

(Received: April 23, 2018; Revised: August 7, 2018; Accepted: August 13, 2018)

Abstract: Two 12-month-old cattle with anthelmintics containing trichlorfon the day before death presented to the Animal and Plant Quarantine Agency for diagnosis. In necropsy, they revealed enlargement of the spleens, redness of mucosa and serosa in stomachs and intestines, and friable kidneys. Histopathologically, hemorrhages in the spleens, omasums, abomasums, and intestines as well as renal tubular necrosis were observed. Trichlorfon was detected at above the lethal dose in the ruminal contents. Based on these findings, we diagnosed this case as death caused by trichlorfon poisoning.

Keywords: Korean native cattle, hemorrhage, organophosphates, organophosphate poisoning, trichlorfon

유기인제(organophosphate)는 국내에서 1950년대부터 농업용 살충제로 널리 사용되고 있으며, 동물의 외부 기생충을 방제하기 위한 구충제로도 쓰이고 있다 [9, 15]. 소, 말, 돼지 등의 가축은 일반적으로 유기인제에 노출된 사료를 우연히 섭취하거나 기생충 방제에 과다하게 사용하여 유기인제 중독 사고가 발생하고 있다 [1, 2].

유기인제 살충제는 피부, 폐, 위장관을 통해 빠르게 흡수되며, 카르복실에스테라아제(carboxylesterase)를 억제하여 중독증상을 일으킨다. 카르복실에스테라아제에는 적혈구, 신경조직, 골격근에 분포하는 아세틸콜린에스테라아제(acetylcholinesterase, AChE)와 혈장, 간, 심장, 췌장, 그리고 뇌 등에 분포하는 부틸콜린에스테라아제(butylcholinesterase)가 있다 [13]. 유기인제는 정상적인 신경 기능에 필수적인 AChE의 활성을 억제하여 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)을 축적함으로써 콜린(choline)의 작용을 받는 신경을 과도하게 자극하여 중독증을 유발한다 [12]. 이러한 기전으로 유기인제 살충제의 임상 증상을 무스카린성, 니코

틴성, 그리고 중추신경계성으로 분류할 수 있다. 무스카린성 증상은 타액분비, 설사, 구토, 발한 등이 나타나고 니코틴성 증상은 근육의 연축, 경련, 쇠약, 호흡 마비가 나타나며, 중추신경계성 증상으로는 두통, 발작, 운동실조, 불안, 발작, 혼수 등이 나타난다. 이러한 증상들은 중독된 동물에서 흔히 볼 수 있으며 유기인제의 노출량, 노출농도, 접촉시간 등에 따라 차이가 있다 [2].

트리클로르폰(trichlorfon)은 비교적 최근에 사용되기 시작한 유기인제 살충제로써 메트리포네이트(metrifonate)라고도 불린다 [15]. 트리클로르폰은 경피 독성 및 위장관 독성이 있는 것으로 보고되었으며, 독성시험에서 실험동물은 경련, 떨림 등과 같은 신경 증상을 보이고, 급성 중독된 동물의 경우 호흡곤란, 호흡근육 마비로 폐사를 나타내었다 [5, 11]. 트리클로르폰에 대한 경구 반수치사량(lethal dose 50%)은 랫드에서는 150–649 mg/kg, 토끼에서는 160 mg/kg, 마우스의 경우는 300–1,370 mg/kg이라고 알려져 있다 [11]. 또한 기존의 보고에 의하면, 송아지와 성우에서 경구 투여 시 각

*Corresponding author
Tel: +82-54-912-0460, Fax: +82-54-912-0465
E-mail: choiej@korea.kr

Fig. 1. Gross findings. (A) Severe enlargement of spleen. (B) Friable kidney. (C) Redness of mucosa in abomasum.

각 5.5 mg/kg, 88 mg/kg 에서 독성을 나타내었다 [2]. 외국에서는 소에서 다른 유기인계 화합물 중독 사례가 다수 보고되었으나 트리클로르폰 사례는 거의 보고되지 않았다 [2, 12]. 이 논문에서는 폐사한 한우에서 육안 및 조직학적 병리 소견뿐만 아니라 중독물질 검사를 통해 트리클로르폰 중독 증으로 진단한 사례를 보고하고자 한다.

2017년 2월 3일, 경상북도 봉화군 소재의 44두 사육규모의 한우농가에서 한우 7두가 폐사하였다. 이 농장은 발생 하루 전에 내외부 기생충제인 포스폰(phospon; SF, Korea)을 사료에 살포하였고, 기생충제의 주성분은 트리클로르폰이었다. 다음 날 오전 농장주가 확인한 결과 37두가 침울 증상을 보이었고, 7두는 폐사한 상태로 발견되었다. 발견 당일, 폐사 원인을 규명하고자 2두가 농림축산검역본부 질병진단과에 의뢰되었다.

의뢰된 소들을 일반적인 부검술식에 준하여 각종 실질 장기에 대해 육안검사를 실시하였다. 두 마리 모두 비장이 정상보다 5배 정도로 종대 되어 있었고(Fig. 1A), 심외막과 간 표면에는 국소적인 자적색 반점이 관찰되었다. 양측 신장은 매우 취약하여 엽의 구분이 명확하지 않았다(Fig. 1B). 또한 3위와 4위의 장막과 점막이 암적색으로 발적되어 있었고(Fig. 1C), 소장은 장막 면에 자적색 반점이 관찰되었으며 내강에는 갈색의 수양성 내용물이 들어 있었다.

병리조직학적 검사를 위하여 주요 실질 장기인 뇌, 폐장, 심장, 간장, 비장, 신장, 위, 소장, 대장 등을 적출하여 10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정하였다. 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후, 4 µm 두께로 조직 절편을 제작하여 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 병리조직학적 검사 결과, 비장, 폐, 간 등 실질 장기에서 심한 충혈이 관찰되었다. 또한, 심장에는 심외막과 심내막에서 출혈이 확인되었고 신장에서는 특히 피질부의 세뇨관 상피세포 괴사가 관찰되었다(Fig. 2A). 또한 3위, 4위, 소장, 대장의 장막 및 점막에 심한 충혈과 출혈이 관찰되었다(Fig. 2B).

위 내용물을 부위별로 각각 채취하여 농약 검사를 하였다. 농약 검사는 시료를 전처리한 후 기체크로마토그래피-불꽃이온화검출기(7890A Gas Chromatograph/Flame Photometric Detector; Agilent Technologies, USA), 기체크로마토그래피-

Fig. 2. Histopathological findings. (A) Tubular necrosis in kidney. (B) Congestion and hemorrhage of mucosa in abomasum. H&E stain. Scale bar = 50 µm.

질량분석기(6890N Gas Chromatograph/Mass Selective Detector; Agilent Technologies)를 사용하여 분석하였다 [10]. 그 결과, 두 개체의 모든 위에서 트리클로르폰이 검출되었다 (Table 1). 디크로보스(dichlorvos)도 검출되었으나 최소 독성 용량보다 낮게 검출되었다. 또한 AChE의 활성도를 분석하기 위해 대뇌 일부를 채취하여 요오드화 아세틸티오콜린 (acetylthiocholine iodide)을 기질로 사용한 비색법(colorimetric assay)으로 측정하였다 [6]. AChE의 활성도를 비교, 분석하기 위해 본 기관에 질병진단을 의뢰한 10~12개월령의 소 중에서 농약 중독이 아닌 100두의 대뇌 시료를 확보하여 정상 그룹으로 사용하였다. 그 결과 두 개체의 AChE 활성도는 정상 그룹보다 억제되지 않고 유사한 수준임을 확인하였다 (Table 2).

유기인제에 중독된 동물에서 병리학적 소견은 특정 장기에 국한되지 않고 모든 장기에서 나타날 수 있다. 유기인제에 의해서 신경 조직에 아세틸콜린이 축적되면 부교감신경계가 과다자극 되어 지속해서 분비선이 자극을 받게 된다. 따라서 기관지 점액이 과다하게 분비되고, 폐수종이 광범위하게 일어날 수 있다. 또한 소화관의 소화액 분비활동에도 영향을 미쳐 수양성 물질의 저류를 일으킬 수 있으며 소화관 조직에서 장막 및 점막에 출혈이 관찰될 수 있다 [12, 13]. 기존의 보고에 의하면 중독된 소에서 폐 울혈과 기관, 위, 간, 신장, 비장 표면과 방광 점막에 국소적인 출혈이 관찰되며, 이와 비슷한 병변이 중독된 양에서도 보고된 바 있다 [12]. 개와 돼지는 심장, 골격근, 그리고 위 장관에서 출혈을 보였다 [8, 13]. 이처럼 유기인제 중독에 의한 출혈을

Table 1. Organophosphorous compounds and concentrations analyzed in each stomach contents in cattle

Affected cattle	Samples	Organophosphates (ppm)	
		Trichlorfon	Dichlorvos
Cattle 1	Ruminal content	47.68	3.46
	Reticular content	33.82	2.18
	Omasal content	12.55	NA*
	Abomasal content	10.66	0.92
Cattle 2	Ruminal content	44.47	3.62
	Reticular content	23.01	1.34
	Omasal content	6.36	NA*
	Abomasal content	8.81	NA*

*Not analyzed because it is below the limit of quantitation.

Table 2. Acetylcholinesterase activity in the cerebral cortex of cattle

Sample	Acetylcholinesterase activity (μmol/min/g)		
	Affected Cattle 1	Affected Cattle 2	Normal
Cerebral cortex	0.55	0.64	0.77 ± 0.29*

*Mean ± SD (n = 100).

보이는 장기는 중독된 개체마다 차이가 있을 수 있다. 이 증례보고의 소에서는 폐, 간장, 심장, 위 장관, 소장, 대장에서 출혈을 확인하였다. 또한 비장은 두 개체 모두 정상보다 5배 종대되어 있었다. 비장의 종대는 장기의 기능과 관련이 있다. 첫 번째, 급성 용혈에 의한 전신성이나 문맥순환 장애로 인해 자체 혈구 생산과 정체로 비장이 커졌을 가능성이 있다. 두 번째, 비장은 가장 중요한 림프기관으로 외부의 감염에 대한 면역기능을 담당한다. 최근 보고에 의하면 유기인제는 면역 독성을 일으켜 신장, 간, 그리고 비장에 림프구의 감소를 유도하였다 [7]. 따라서, 트리클로르폰에 의한 급성 중독으로 면역 독성이 유발되어 비장이 커졌을 수도 있다. 하지만, 이 증례에서는 급사로 인해 혈액에서의 용혈 정도와 림프조직에서의 면역 독성을 측정할 수 없었기에 비장의 종대와 출혈의 정확한 발생기전은 알 수 없었다.

유기인제 중독증으로 진단하기 위한 중요한 지표는 뇌와 혈액에서 AChE의 감소이다 [3, 4]. 실험용 쥐에서 유기인제에 의해 중독되었을 때 대조군보다 AChE가 약 30% 이상 감소하였다는 보고가 있다 [5]. 그러나 소에서 트리클로르폰이 다른 유기인제 살충제보다 신경조직에서의 AChE 활성을 덜 저해하고 반추동물에서는 혈액에서의 효소 활성도를 크게 변화시키지 않는다는 보고는 있지만, 뇌에서의 정확한 활성도 측정값에 대한 연구는 보고되어 있지 않다 [3, 4]. 따라서 이 증례에서 두 소의 뇌에서 AChE의 활성을 정상 대조군과 비교했을 때 유의한 수준으로 감소했는지는 판단하기가 어렵다. 추후 유기인제 살충제에 중독된 양성 개체에서 연령, 임상 증상, 중독량 정도를 비교하여 AChE의 활성도에 대한 분석이 필요할 것으로 생각한다.

포유동물에서 트리클로르폰은 매우 빠르게 대사된다. 트리

클로르폰은 체내에서 서서히 방출되는 AChE 저해제로서 염기 상태나 높은 온도 같은 불안정한 환경에서 탈염화수소 작용을 통해 디크로보스로 쉽게 전환된다고 알려져 있다 [12]. 농가에서 사용한 구충제에서 디크로보스가 검출되지 않은 점과 위 내용물에서 최소독성용량인 10 ppm보다 낮은 농도로 검출된 디크로보스는 트리클로르폰 대사과정 중에 산생된 것으로 판단하였다.

이 증례의 농가에서 사용한 구충제인 포스폰은 90 mg/10 Kg을 사료와 균질하게 혼합하여 사용하게 되어 있다. 그러나 농장주인은 500 g 제제 봉투를 개봉하여 바로 사료 급이 통 위에 뿌려주었다고 진술하였다. 포스폰 500 g 제제에는 400 g의 트리클로르폰이 함유되어 있으며, 이는 10~12개월령의 한우 44두가 모두 골고루 섭취하였다고 해도 제약사에서 권고하는 용량보다 4배 이상의 치명적인 양이다. 또한 잘 쉬이지 않은 상태에서 사료를 먹은 소들은 포스폰 섭취량에 따라 약한 중독 증상부터 심하게는 폐사를 나타낸 것으로 추측할 수 있다 [14]. 실제로 발생 농장에서는 포스폰을 살포한 다음 날, 폐사한 7두 외에 살아남은 소 37두 모두가 침울한 상태를 보이다가 호전되었으며, 폐사한 2두의 1위와 2위 내용물에서는 송아지에게서의 최소독성용량인 8.8 ppm보다 현저히 높은 용량의 트리클로르폰이 검출되었다.

이 사례는 한우에서 발생한 트리클로르폰 중독증으로 국내에서는 처음으로 보고되는 것이다. 의도적 또는 비의도적인 남용이나 사고에 의한 노출로 발생하는 농약 중독증은 축산농가의 경제적 손실뿐만 아니라 축산식품의 안정성에도 큰 위협요인이 될 수 있다. 따라서 가축에서 살충제 성분을 치료 및 예방 목적으로 사용할 경우 주의 깊게 사용하도록 홍보해야 하며 농약 중독 발생 시 신속하고 정확한 진단으로

집단 폐사를 예방하는 것이 매우 중요하다.

감사의 글

이 증례보고는 농림축산검역본부 농림축산검역검사기술개발 시험연구비(B-1543069-2017-18-07)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

1. **Abdelsalam EB.** Organophosphorus compounds. I. Toxicity in domestic animals. *Vet Res Commun* 1987, **11**, 211-219.
2. **Abullahi US.** Acute organophosphorus compound poisoning in cattle: a case report. *Nigerian Vet J* 2004, **25**, 49-52.
3. **Anderson PH, Machin AF.** The organophosphorus warble fly dressings: some aspects of their toxicity to cattle including antidote therapy. *Vet Rec* 1969, **85**, 484-487.
4. **Anderson PH, Machin AF, Hebert CN.** Blood cholinesterase activity as an index of acute toxicity of organophosphorus pesticides in sheep and cattle. *Res Vet Sci* 1969, **10**, 29-33.
5. **Baconi DL, Bârcă M, Manda G, Ciobanu AM, Bălălaşu C.** Investigation of the toxicity of some organophosphorus pesticides in a repeated dose study in rats. *Rom J Morphol Embryol* 2013, **54**, 349-356.
6. **Ellman GL, Courtney KD, Andres V Jr, Featherstone RM.** A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961, **7**, 88-95.
7. **Galloway T, Handy R.** Immunotoxicity of organophosphorus pesticides. *Ecotoxicology* 2003, **12**, 345-363.
8. **Göransson-Nyberg A, Cassel G, Jeneskog T, Karlsson L, Larsson R, Lundström M, Persson SÅ.** Treatment of organophosphate poisoning in pigs: antidote administration by a new binary autoinjector. *Arch Toxicol* 1995, **70**, 20-27.
9. **Jaga K, Dharmani C.** Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Rev Panam Salud Publica* 2003, **14**, 171-185.
10. **Kim MK, Yun SJ, Kim DG, Bong YH, Kim H, Jang JH, Chung GS.** [Determination of pesticides in dead wild birds in Korea]. *Korean J Vet Res* 2008, **48**, 131-137. Korean.
11. **Mishra A, Meshram L, Chubey K.** Study of lethal effects of pesticides (Trichlorfon) on fish *Heteropneustis fossilis*. *J Ind Pollut Control* 2014, **30**, 293-295.
12. **Pugh WS.** An outbreak of organophosphate poisoning (Thimet) in cattle. *Can Vet J* 1975, **16**, 56-58.
13. **Srebočan E, Hrlec Z, Grabarević Ž, Pompe-Gotal J, Sabočanec R.** Poisoning with acetylcholinesterase inhibitors in dogs: two case reports. *Vet Med (Praha)* 2003, **48**, 175-176.
14. **Tiwari RM, Sinha M.** Toxicology of insecticides. In: *Veterinary Toxicology*. pp. 17-38, Oxford Book, Jaipur, 2010.
15. **Woo SJ, Lee HH, Chung JK.** Simultaneous determination of trichlorfon and dichlorvos residues in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) by liquid chromatography-mass spectrometry: validation and application to pharmacokinetics. *Res Rev J Pharm Pharm Sci* 2016, **5**, 85-95.