

원 저

복어 섭취 후 발생한 급성 테트로도톡신 중독 환자의 임상적 특징과 예후 인자 분석

전남대학교 의과대학 응급의학교실, 목포중앙병원 응급의학과¹

조용수 · 전병조 · 문정미 · 류현호 · 정용훈 · 이성민 · 송경환 · 류진호¹

The Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Acute Tetrodotoxin Poisoning Caused by Ingesting Puffer Fish

Yong Soo Jo, M.D., Byeong Jo Chun, M.D., Jeong Mi Moon, M.D., Hyun Ho Ryu, M.D.,
Yong Hun Jung, M.D., Sung Min Lee, M.D., Kyung Hwan Song, M.D., Jin Ho Ryu, M.D.¹

Department of Emergency Medicine, Medical School, Chonnam National University, Gwangju, Korea,

Department of Emergency Medicine, Mokpo Jung-ang Hospital, Korea¹

Purpose: We conducted this study in order to determine clinical features and prognostic factors in adults with acute tetrodotoxin (TTX) poisoning caused by ingestion of puffer fish.

Methods: In this retrospective study, 107 patients were diagnosed with TTX poisoning. The subjects were divided into two groups according to duration of treatment; Group I, patients were discharged within 48 hours (n=76, 71.0%), Group II patients were discharged after more than 48 hours (n=31, 29.0%). Group II was subsequently divided into two subgroups [IIa (n=12, 11.2%), IIb (n=19, 17.8%)] according to the need for mechanical ventilation support.

Results: In multivariable logistic regression analysis, the predictors of the need for treatment over 48 hours were dizziness (odds ratio [OR], 4.72; 95% confidence intervals [CI], 1.59-12.83), time interval between onset of symptom and ingestion (OR, 0.56; 95% CI, 0.16-0.97), PaCO₂<35 mmHg (OR, 8.37; 95% CI, 2.37-23.59). In addition, predictors of the need for mechanical ventilation were a time interval between onset of symptoms and ingestion (OR, 0.54; 95% CI, 0.11-0.96) and PaCO₂<35 mmHg (OR, 5.65; 95% CI, 1.96-18.66).

Conclusion: Overall, dizziness, time interval between onset of symptoms and ingestion, ΔDBP and PaCO₂<35 mmHg predict the need for treatment over 48 hours, time interval between onset of symptoms and ingestion and PaCO₂<35 mmHg predict the need for mechanical ventilation support after acute TTX poisoning.

Key Words: Tetrodotoxin poisoning, Clinical feature, Prognostic factor, Puffer fish

서 론

복어는 세계 여러 지역에 분포하여 서식하고 있는 해양

책임저자: 전 병 조

광주광역시 동구 백서로 160

전남대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 062) 220-6809, Fax: 062) 227-7417

E-mail: cbjbawoo@hanmail.net

투고일: 2014년 10월 17일 1차 심사일: 2014년 10월 19일

게재 승인일: 2014년 11월 2일

* 2013년 대한임상독성학회 학술대회에서 구연한 논문입니다.

생물로 천연 신경독인 복어독(tetrodotoxin, TTX)은 인체 내에 흡수되면 신경과 근육막의 나트륨 통로를 선택적으로 차단하여 나트륨 이온의 세포내 투과성을 감소시키고 신경 및 근육의 흥분성을 저하시킨다¹⁾.

TTX에 중독되면 환자의 대부분은 입 주위나 사지말단의 저림감, 오심, 구토와 같은 감각신경과 소화기계의 이상이 발생한 후 큰 후유증 없이 회복되지만 중증인 경우 호흡근 마비, 저혈압, 부정맥, 혼수 등을 일으켜 사망할 수 있다. 해독제는 아직 보고되지 않고 있어 중독 환자는 합병증의 발생여부를 관찰하면서 24시간에서 48시간 정도 보존적 치료를 하는 것이 일반적인 치료법으로 알려져 있다²⁻⁴⁾.

TTX 중독 환자는 복어를 요리해 먹는 우리나라, 일본, 중국을 비롯한 아시아 지역에서 주로 발생하였으나 최근에는 미국 및 유럽에서도 동양의 음식문화 유입으로 복어 섭취에 의한 중독 환자가 보고되고 있지만 예후인자에 대한 체계적인 보고는 아직 없고 일부의 증례만 보고되고 있다⁵⁻⁷⁾. 국내의 경우도 최근까지 드물지 않게 복어독 중독환자가 발생하고 있으나 이와 관련된 자료가 충분하지 않고 응급실 내원시 정확한 경과 관찰 기간과 인공호흡기 장착 여부에 미치는 인자 등 환자의 예후와 관련된 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저자들은 지난 7년 동안 복어 섭취 후 중독증상으로 전남대학교병원 응급센터에 내원한 환자들의 내원 초기에 측정 가능한 임상증상 및 검사 자료를 분석하여 48시간 이상의 치료기간과 인공호흡기 치료의 필요성 등 집중치료가 필요한 위험군을 조기에 발견하여 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 1월 1일부터 2011년 6월 30일까지 복어 섭취 후 이와 관련된 증상으로 전남대학교병원 응급의료센터에 내원한 18세 이상의 성인 156명 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자의 문진을 통해 복어를 이용한 음식을 섭취하였고 다른 원인이 발견되지 않은 경우를 TTX 중독이라고 진단하였으며 의무기록이 충분하지 않은 46명, 연고지 병원에서 이미 심정지를 진단하고 심폐소생술을 시행 후 본원에 전원 되어 치료기간과 인공호흡기 사용기간 및 예후에 영향을 미칠 수 있는 3명을 제외한 107명을 최종 대상으로 하였다. 대상 환자를 48시간 이전

에 치료가 종료된 군(Group I)과 48시간 이상 치료를 시행한 군(Group II)으로 분류하였으며, 48시간 이상 치료를 시행한 군(Group II)은 다시 인공호흡기 치료가 필요하지 않았던 군(Group IIa)과 인공호흡기 치료가 필요했던 군(Group IIb)으로 세분하였다(Fig. 1).

2. 예후 관련 인자 조사

대상 환자의 성별, 연령을 조사하였고 요리 형태와 섭취 후 증상 발현까지 소요된 시간, 내원까지의 소요된 시간, 총 재원시간, 가장 먼저 나타난 증상 등을 조사하였다. 내원시와 퇴원시 혈액학 징후를 조사하여 그 차이를 구하였고 인공호흡기 치료기간과 동맥혈의 pH, 이산화탄소 분압, 중탄산염, 염기과잉 등을 조사하여 각 군에 따라 결과를 비교 분석하였다.

3. 인공호흡기 장·탈착 기준

TTX 중독으로 판정된 환자가 응급실 내원 후 측정된 동맥혈 이산화탄소 분압이 45 mmHg 이상이면서 지속적으로 상승조건 보인 경우, 분당 20회 이상의 호흡수를 보이며 일호흡용적(tidal volume)이 300 ml 이하인 경우, 환자 스스로 호흡이 어렵다고 호소하거나 정서적으로 불안정한 환자의 경우 등을 대상으로 담당 의료진이 판단하여 인공호흡기를 장착하였으며 위와 같은 소견이 소실된 경우 인공호흡기를 탈착하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 윈도우용 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 범주형 변수는 Chi-square 검정을 이용하였고, 연속변수는 t-검정과 Mann-Whitney U 검정을 이용하였다. 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 변수들 중 혼란 변수를 보정한 후 치료기간과 인공호흡기 장착 예측에 유용한 인자를 구하기 위해 다중로지스틱 회귀분석(multivariable logistic regression)을 이용하였다. 모든 변수의 측정치는 평균 및 표준편차로 표기하였으며 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

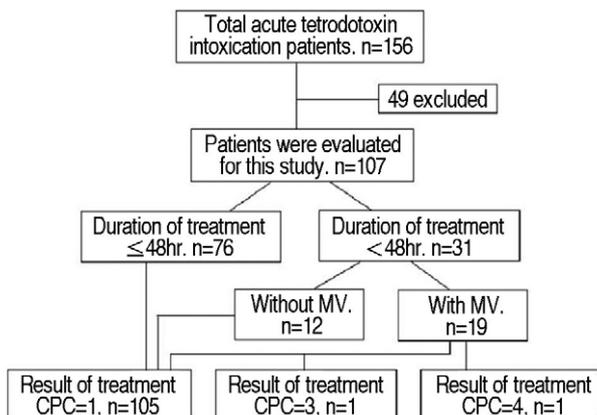


Fig. 1. Study flow.

결 과

1. 대상 환자의 일반적인 특성

전체 대상 환자 107명은 group I 76명(71.0%), group II 31명(29.0%)으로 분류되었으며, group II는 다시 group IIa 12명(11.2%), group IIb 19명(17.8%)으로 세분되었다. 연령대는 50대와 40대가 44.9%, 22.4%로 높은 빈도를 보였으며 60대와 40세 미만, 71세 이상 순이었으며 환자 연령에 따른 각 군의 차이는 없었다. 남자가 83.2%를 차지하였으며 남자가 여자보다 인공호흡기 장착 비율이 높았다($p=0.032$). 복어 섭취 후 증상 발현시간은 group II가 2.45 ± 0.72 시간, group IIb가 2.25 ± 0.68 시간으로 각각의 상대군보다 발현시간이 빨랐다($p=0.002$, <0.001)(Table 1, Fig. 2). 섭취 후 내원까지 소요된 시간은 각 군의 차이가 없었다. 인공호흡기 장착 기간은 평균 48.93 ± 12.74 시간이었으며 총 치료기간은 group IIb가

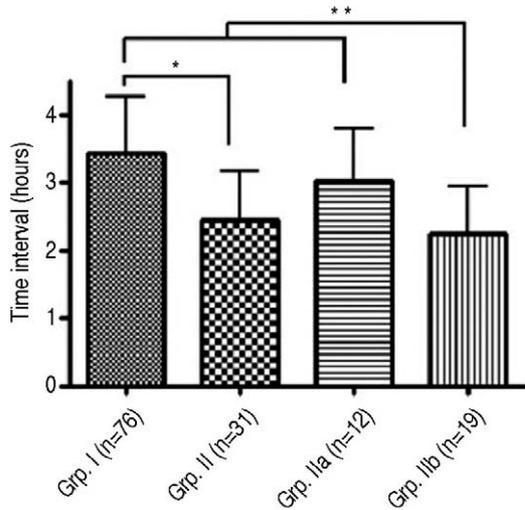


Fig. 2. Time interval from ingestion to onset of symptom according to duration of treatment. *: $p=0.002$, **: $p<0.001$.

Table 1. Demographic characteristics of patients with tetrodotoxin intoxication

	Total n=107 (%)	Group I n=76	Group II			p-value (* / ³)
			Total n=31	Group IIa n=12	Group IIb n=19	
Age (years) ^a		52.87 ± 19.26	54.07 ± 17.78	52.18 ± 20.21	55.62 ± 16.98	NS/NS
<40	11 (10.2)	10 (13.2)	1 (3.2)	1 (8.3)	0 (0)	
41-50	24 (22.4)	18 (23.7)	6 (19.4)	4 (33.3)	2 (10.5)	
51-60	48 (44.9)	29 (38.1)	19 (61.2)	5 (41.7)	14 (73.7)	
61-70	16 (15.0)	14 (18.4)	2 (6.5)	1 (8.3)	1 (5.3)	
>71	8 (7.5)	5 (6.6)	3 (9.7)	1 (8.3)	2 (10.5)	
Sex ^b						NS/0.032
Male	89 (83.2)	62 (81.6)	27 (87.1)	9 (75.0)	18 (94.7)	
Female	18 (16.8)	14 (18.4)	4 (12.9)	3 (25.0)	1 (5.3)	
Time interval between onset of Sx and ingestion (hours) ^a		3.43 ± 0.83	2.45 ± 0.72	3.02 ± 0.77	2.25 ± 0.68	0.002/<0.001
Time interval between visit to ED. and ingestion (hours) ^a		5.37 ± 2.64	4.55 ± 1.89	5.13 ± 1.78	4.37 ± 1.89	NS/NS
Total duration of treatment (hours) ^a		19.77 ± 3.28	175.32 ± 23.66	157.12 ± 20.27	195.54 ± 29.25	<0.001/0.008
Total duration of applied MV. (hours) ^b					48.93 ± 12.74	
Ingested dishes ^b						NS/NS
Hoe	8 (7.5)	5 (6.6)	3 (9.7)	1 (8.3)	2 (10.5)	
Jjim	6 (5.6)	3 (3.9)	3 (9.7)	1 (8.3)	2 (10.5)	
Juk	3 (2.8)	1 (1.3)	2 (6.5)	1 (8.3)	1 (5.3)	
Ttang	56 (52.3)	42 (52.3)	14 (45.1)	6 (50.0)	8 (42.1)	
Others	34 (31.8)	25 (32.9)	9 (29.0)	3 (25.1)	6 (31.6)	

ED: emergency department, Sx: symptom, MV: mechanical ventilator, NS: non-specific, *: correlation between Group I and Group II, ³: correlation between Group I, IIa and Group IIb, ^a: Mann-Whitney U test was performed, ^b: Chi-square test was performed.

195.54±29.25시간으로 group I의 19.77±3.28시간 보다 길었다($p<0.001$). 복어는 탕으로 섭취한 경우가 56명(52.3%)으로 다른 유형보다 많았으나 요리의 종류가 각 군에 미치는 영향은 유의하지 않았다(Table 1).

2. 최초 발현 증상이 중증도에 미치는 영향

복어 섭취 후 초기에 발현된 증상이 중증도에 미치는 영향을 분석하기 위하여 내원시 가장 우세한 첫 증상을 조사한 결과, 사지감각이상 42명(39.3%), 입주위감각이상 15명(14.0%), 어지럼증 10명(9.4%), 혀 감각이상과 구음 장애가 각각 7명(6.5%), 안면감각이상과 저혈압, 호흡곤란이 각각 6명(5.6%), 구토와 부정맥이 각각 3명(2.8%), 오심 2명(1.9%) 순이었다. 사지 감각이상과 안면 감각이상, 입주위 감각이상이 우세한 첫 증상인 경우는 group I에서 많았으며($p<0.001$, 0.022, 0.016), 어지럼증이 첫 증상인 경우는 치료기간이 48시간 이상 소요될 가능성이 높았다($p<0.001$). 호흡곤란이 첫 증상일 경우는 48시간 이상의 치료기간과 인공호흡기 장착 가능성이 높게 나타났다($p=0.001$, $p<0.001$) (Table 2).

3. 응급실 초기검사 지표에 따른 분석

내원 시 측정된 수축기와 이완기 혈압에 대해 각 군의 차이는 없었다(Table 3). TTX가 혈액학에 미치는 영향을 알아보기 위해 내원시와 퇴원시 혈압의 차이를 구해 비교

한 결과, 수축기 혈압 차이는 16.02 ± 4.79 mmHg, 이완기 혈압 차이는 8.37 ± 2.30 mmHg로 내원시 혈압이 더 높았다. 내원시와 퇴원시 이완기 혈압 차이는 group I은 6.46 ± 1.35 mmHg, group II는 13.62 ± 2.87 mmHg으로 group II가 높았다($p<0.001$) (Table 3, Fig. 3).

내원 초기 동맥혈가스분석에서 pH는 정상값(7.35-7.45)을 기준으로 세분하였을 때 7.45보다 높은 수치를 나타낸 환자에서 48시간 이상의 치료기간이 필요했다(Group I, 7.43 ± 0.16 vs Group II, 7.45 ± 0.18) ($p=0.028$). 동맥혈 이산화탄소분압은 정상값(35~45 mmHg)을 기준으로 세분하였을 때 48시간 이상 치료를 받았던 군과 인공호흡기 치료를 받았던 군이 짧은 기간 동안 단순 처치를 받았던 군에 비해 유의하게 낮았다(Group I, 36.01 ± 3.35 mmHg vs Group II, 30.73 ± 5.96 mmHg vs Group IIb, 28.37 ± 5.31 mmHg) ($p=0.001$, $p<0.001$) (Table 3). 염기과잉은 Group I이 0.66 ± 0.08 mEq, Group II가 2.08 ± 0.64 mEq로 조사되어 48시간 이상 치료를 받은 군에서 유의하게 낮았다($p=0.037$) (Table 3).

4. 예후 예측에 관련된 인자의 유용성 평가

다변량 로지스틱 회귀분석 결과, 응급실 내원 초기 측정 인자 중에서 인공호흡기 장착을 예측할 수 있는 독립 예측 인자로는 복어 섭취 후 증상발현까지 소요된 시간(OR, 0.539; 95% CI, 0.114-0.964; $p<0.001$)과 동맥혈 이산화탄소 분압이 35 mmHg 이하 경우(OR, 5.653; 95% CI,

Table 2. Distribution of according to initial dominant signs and symptoms

Initial signs and symptoms	Total n=107 (%)	Group I n=76	Group II			p-value (* / §)
			Total n=31	Group IIa n=12	Group IIb n=19	
Gastrointestinal						
Nausea	2 (1.9)	2 (2.6)	0	0	0	NS/NS
Vomiting	3 (2.8)	2 (2.6)	1 (3.2)	1 (8.3)	0	NS/NS
Cardiovascular						
Arrhythmia	3 (2.8)	2 (2.6)	1 (3.2)	0	1 (5.3)	NS/NS
Hypotension	6 (5.6)	3 (4.0)	3 (9.7)	2 (16.7)	1 (5.3)	NS/0.025
Neurologic						
Distal limb numbness	42 (39.3)	40 (52.6)	2 (6.5)	1 (8.3)	1 (5.3)	0.001/<0.001
Dizziness	10 (9.4)	1 (1.3)	9 (29.0)	4 (33.3)	5 (26.3)	<0.001/NS
Dysarthria	7 (6.5)	4 (5.3)	3 (9.7)	1 (8.3)	2 (10.5)	NS/0.042
Facial numbness	6 (5.6)	5 (6.6)	1 (3.2)	0	1 (5.3)	0.022/0.026
Lingual numbness	7 (6.5)	4 (5.3)	3 (9.7)	2 (16.7)	1 (5.3)	NS/0.013
Perioral numbness	15 (14.0)	13 (17.1)	2 (6.5)	1 (8.3)	1 (5.3)	0.016/0.001
Respiratory						
Dyspnea	6 (5.6)	0	6 (19.4)	0	6 (31.6)	0.001/<0.001

NS: non-specific, * : correlation between Group I and Group II, § : correlation between Group I, IIa and Group IIb

1.956-18.663; $p=0.005$)였다(Table 4). 복어 섭취 후 증상발현까지 소요된 시간(OR, 0.563; 95% CI, 0.155-0.971; $p=0.002$), 어지럼증(OR, 4.723; 95% CI, 1.538-12.834; $p=0.004$), 동맥혈 이산화탄소 분압이 35 mmHg 이하 경우(OR, 8.374; 95% CI, 2.368-23.587; $p=0.001$) 등은 48시간 이상의 치료기간이 필요함을 예측할 수 있는 독립인자로 조사되었다(Table 5).

고 찰

기존 연구들은 적은 증례수를 조사하여 TTX 중독환자의 임상양상에 대한 보고가 대부분이었기 때문에 환자의

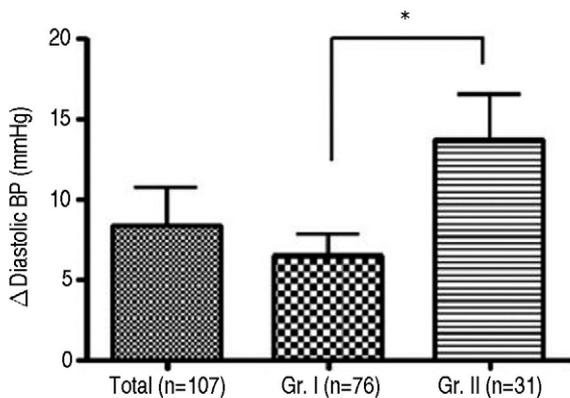


Fig. 3. ΔDiastolic BP. according to duration of treatment. * : $p<0.001$.

예후 예측이 필요한 경우에는 도움이 되지 못했다. 저자들은 본 연구를 통해 응급실 내원 초기 임상증상과 측정 가능한 검사를 이용하여 TTX 중독환자의 중증도를 예측하고자 하였다. 그 결과, 급성 TTX 중독 환자에서 인공호흡기 장착을 예측할 수 있는 독립인자는 증상 발현시간과 내원시 동맥혈 이산화탄소 분압이 35 mmHg 이하인 환자였고, 48시간 이상의 치료기간을 예측할 수 있는 독립인자는 초기증상이 어지럼증인 환자와 증상 발현시간이 짧은 환자, 내원시 동맥혈 이산화탄소 분압이 35 mmHg 이하인 환자임을 규명하였다.

TTX 중독 초기에는 사지나 입주변의 마비증상으로 시작되어 상행성으로 빠르게 진행되는 마비가 흔하게 나타나는데 심한 중독의 경우 연수의 호흡중추와 호흡근 마비가 동반되어 사망에 이를 수 있다^{2,3}. 그러나 실제 진료를 담당하는 의료진이 경험할 수 있는 환자 수가 많지 않고, 대부분의 환자에서 의식저하나 저명한 혈액학적 변화가 나타나지 않으며 호흡부전은 서서히 진행되기 때문에 환자의 상태를 정확히 예측하기는 현실적으로 어렵다².

TTX 중독환자에 적용되고 있는 중증도 분류는 1988년 Fukuda와 Tani가 제시한 분류법이다⁴. TTX 중독 환자의 증상에 따라 중증도를 분류하여 하였는데 입 주위 이상감각, 소화기계 증상의 경우 1단계, 이상감각의 진행, 사지운동마비를 보이는 경우 2단계, 의식은 정상이면서 근 협조 운동장애, 발성불능, 연하곤란, 호흡곤란, 청색증, 저혈

Table 3. Characteristics of initial hemodynamic and laboratory data of patients with tetrodotoxin intoxication

	Total n=107 (%)	Group I n=76	Group II			p-value (* / §)
			Total n=31	Group IIa n=12	Group IIb n=19	
Initial SBP (mmHg)	143.82±22.37	144.31±23.67	142.87±19.06	143.96±26.90	141.39±18.59	NS/NS
Initial DBP (mmHg)	88.91±14.67	88.64±13.74	89.84±15.29	90.37±16.94	89.46±15.34	NS/NS
ΔSBP (mmHg)	16.02±4.79	16.19±4.65	16.48±5.13	17.19±4.93	16.24±5.34	NS/NS
ΔDBP (mmHg)	8.37±2.30	6.46±1.35	13.62±2.87	12.30±2.67	13.83±2.55	<0.001/NS
pH	7.44±0.19	7.43±0.16	7.45±0.18	7.44±0.20	7.46±0.17	0.028/NS
>7.45	34 (31.8)	19 (25.0)	15 (48.4)	4 (33.3)	11 (57.9)	
7.45-7.35	66 (61.7)	54 (71.1)	12 (38.7)	7 (58.3)	5 (26.3)	
<7.35	7 (6.5)	3 (3.9)	4 (12.9)	1 (8.4)	3 (15.8)	
PaCO ₂ (mmHg)	34.32±3.96	36.01±3.35	30.73±5.96	33.97±4.85	28.37±5.31	0.001/<0.001
>45	6 (5.6)	3 (3.9)	3 (9.7)	1 (8.3)	2 (10.5)	
35-45	69 (64.5)	61 (80.3)	8 (25.8)	5 (41.7)	3 (15.8)	
<35	32 (29.9)	12 (15.8)	20 (64.5)	6 (50.0)	14 (73.7)	
Base excess (mEq/L)	0.19±0.16	0.66±0.08	-2.08±0.37	-1.55±0.13	-2.89±0.64	0.037/NS
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	23.98±2.04	24.23±2.38	22.07±1.92	22.89±2.64	20.43±2.08	NS/NS

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, Initial SBP: SBP on admission, Initial DBP: DBP on admission, Final SBP: SBP on discharge, Final DBP: DBP on discharge, ΔSBP: difference between initial systolic blood pressure and final systolic blood pressure, ΔDBP: difference between initial diastolic blood pressure and final diastolic blood pressure, NS: non-specific, * : correlation between Group I and Group II, § : correlation between Group I, IIa and Group IIb

압을 경우를 3단계, 의식장애와 호흡마비, 심각한 저혈압을 보이는 경우를 마지막 4단계로 구분하고 증상 발현이 빠르고 높은 단계에 해당 되는 경우 예후가 나쁘다고 보고 하였다⁴⁾. 그러나 이들의 분류는 임상 증상만을 기준으로 했기 때문에 임상 의료인이면 대부분 예측이 가능한 단순 지표로 구성되었고 인공호흡기 장착 가능성이나 얼마동안 집중치료를 해야 하는가 등 실제 환자를 치료하는 의료진의 예후 예측에는 큰 도움이 되지 못하고 있다.

본 연구는 107명의 환자의 자료를 분석하여 응급실 내원시 쉽게 측정할 수 있는 환자의 증상과 검사실 소견, 혈액역학 소견 등을 이용해 인공호흡기 장착 가능성, 장기 집중치료의 가능성을 예측 할 수 있는 인자를 구하고자 시도 했는데 의의가 있다고 본다. 다변량 로지스틱 회귀분석 결과, 복어 섭취 후 증상 발현까지 소요된 시간이 짧수록 기준시간당 인공호흡기 장착할 가능성이 높은 것으로 나타났으며 내원시 측정한 동맥혈 이산화탄소분압을 세 그룹으로 나누었을 때, 35 mmHg 미만에 해당하는 경우는 정상수치 또는 45 mmHg를 초과한 경우보다 인공호흡기 장착 가능성이 증가하였다. 이는 흡수된 TTX의 정량과 독작용에 대한 체내 보상기전으로 생각된다. 단변량 분석에서 유의하였던 남성과 호흡곤란은 혼란변수 보정 후 진행한 다변량 분석에는 유의하지 않았다.

107명의 환자에서 48시간 이상 치료기간이 필요했던 환자는 31명으로 전체 환자의 29.0%를 차지하였으며 평

균 재원기간도 175.32시간으로 일주일 정도였다. 이는 기존 보고들^{1,7)}에서 인공호흡기 치료기간과 전체 치료기간을 24시간 내지 48시간 정도로 제시하고 있는 것과 차이가 있었다. 이는 본 연구에서 유의하지 않았지만 독성분을 많이 함유하고 있는 알이나 내장 등을 제거하지 않고 탕 등으로 요리해서 복용하는 우리와 상대적으로 독성분이 적은 근육부분을 요리한 회 등을 주로 먹는 일본과 유럽지역의 음식문화의 차이에 기인하는 것이 아닌가 조심스럽게 추정해 본다. 그러나 정확한 원인을 알기 위해서는 전향적으로 섭취 방법에 따른 체내 TTX 농도를 측정하여 임상상과 결과를 비교하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 48시간 이상 치료기간이 필요할 것으로 예측되는 인자에는 인공호흡기 장착의 예측인자였던 섭취 후 증상 발현까지 소요시간과 내원시 측정한 동맥혈 이산화탄소분압이 35 mmHg 미만인 경우 이외에 두드러진 첫 증상으로 어지럼증을 호소한 경우 등이 포함 되었다. 경증일 경우 말초의 감각신경 이상 증상이 먼저 발생한 후 점차 얼굴 전체와 사지말단을 거쳐 중추신경을 확대되는 것이 일반적인 경과인데 중추신경계 증상인 어지럼증이 먼저 발생한 경우는 체내에 흡수된 독량이 많았음을 간접적으로 시사한다 하겠다.

퇴원 당시 혈압을 측정해서 비교했기 때문에 초기 예후 판정에는 사용할 수 없으나 TTX이 혈액학에 미치는 영향을 알아보려고 조사한 결과에서 TTX에 노출된 환자는 전

Table 4. Multivariable logistic regression analysis for predictors of the need for mechanical ventilation in patients with tetrodotoxin intoxication

Risk factors	Beta (β)	Standard error	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
Time interval between onset of Sx. and ingestion	-0.432	0.217	0.539	0.114- 0.964	<0.001
Initial PaCO ₂ (<35 mmHg)	1.665	0.753	5.653	1.956-18.663	0.005

The variables tested in the multivariate logistic regression model were baseline time interval between onset of Sx. and ingestion, Initial PaCO₂ <35 mmHg (1, 0). Mutivariate logistic regression analysis was performed in a stepwise forward logistic regression model in which the entry was set at a univariate association of $p < 0.1$, Sx.: symptom

Table 5. Multivariable logistic regression analysis for predictors of the need for treatment during the over 48 hours in patients with tetrodotoxin intoxication

Risk factors	Beta (β)	Standard error	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
Time interval between onset of Sx. and ingestion	-0.468	0.208	0.563	0.155- 0.971	0.002
Dizziness	1.569	0.815	4.723	1.538-12.834	0.004
Initial PaCO ₂ (<35 mmHg)	2.063	0.726	8.374	2.368-23.587	0.001

The variables tested in the multivariate logistic regression model were baseline Time interval between onset of Sx. and ingestion, Dizziness, Δ DBP: Initial PaCO₂ <35 mmHg (1, 0). Mutivariate logistic regression analysis was performed in a stepwise forward logistic regression model in which the entry was set at a univariate association of $p < 0.1$, Δ DBP: difference between initial diastolic blood pressure and final diastolic blood pressure

반적으로 혈압이 상승된 것으로 나타났다. 이는 저혈압과 고혈압을 모두 보일 수 있으나 TTX이 혈관벽의 평활근에 있는 교감신경의 신경절후를 차단시키기 때문에 상대적으로 부교감 신경이 활성화되어 저혈압 발생이 더 흔하다는 기존 보고⁹⁾와 다른 결과를 보인 것이다. 전체 환자의 내원시 평균 수축기 혈압은 143.82 ± 22.37 mmHg로 조사되었으며 내원시와 퇴원시 혈압의 차이를 구해 비교한 결과, 수축기 혈압은 16.02 ± 4.79 mmHg, 이완기 혈압은 8.37 ± 2.30 mmHg 정도로 내원시 혈압이 더 높았다. 특히 내원시와 퇴원시 이완기 혈압의 차이가 클수록 중독 증상은 더 길게 나타나는 것으로 조사되었다. 그 이유는 TTX가 자율신경의 효과기(effector)는 억제하지 않고 신경전도만을 차단하여 교감신경 자극에 대한 반응이 증가되기 때문에 고혈압이 나타날 수 있다는 Yang¹⁰⁾의 가설이 설득력 있어 보인다.

본 연구 대상 환자의 치료결과는 107명 중 105명이 퇴원시 CPC (Cerebral Performance Category) 1점으로 완전 회복하여 98.1%의 회복률을 보였으며 나머지 2명은 CPC 3점 1명, 4점 1명이었다. 두 환자는 호흡부전을 초기에 진단하지 못해 저산소에 의한 뇌손상이 후유증으로 남았다. 본 연구의 치료결과에서도 알 수 있듯이 TTX 중독 환자의 치료는 대부분 인공호흡기 치료 및 혈압 유지와 같은 보존적 방법으로 대부분 후유증 없이 호전 될 수 있기 때문에 중독 증상이 심할 것으로 예상되는 환자에게는 반복적인 신경학적 검사와 적극적인 호흡보조가 시행되어야 할 것으로 본다^{2,11)}. TTX가 알칼리 환경에서 불안정 한 것을 이용해 2% NaHCO₃ 용액을 사용해 위세척을 하는 방법¹²⁾ 또는 neostigmine과 같은 항콜린성 약물을 중독 초기에 투여하여 근력소실을 예방하려는 시도^{13,14)} 등 TTX의 독성을 낮추려는 노력들이 있으나 아직은 논의의 대상이 되고 있다.

사망률은 5%에서 50%까지 다양하게 보고되고 있는데 이는 각 나라마다 복어의 섭취 방법과 TTX이 인체에 미치는 영향에 대한 국민들의 인식력, 해당국들의 응급의료체계 차이 등에 따른 결과로 사료된다. 일본의 경우 1989년 후생성에서 복어 섭취시 발생할 수 있는 독작용에 대해 국민 계몽을 시행한 이 후 직전에 비해 사망자가 60~85%까지 감소되는 결과를 보이고 있는 것을 보면서 우리나라에서도 복어 섭취에 의한 TTX 중독으로 희생자가 나오지 않도록 보다 적극적인 홍보가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 긴 기간을 후향적으로 조사하였기 때문에 자료의 충실성이 제한점으로 남았다. 또한 치료 방법과 문진 정보의 가치가 치료자나 청취자마다 다를 수 있다는 것이다. 이러한 제한점을 보완하고 실시간으로 혈중 TTX 농도 검사

를 추가하여 이를 임상경과와 비교하는 연구가 이루어진다면 TTX 중독 환자에서 위험군을 조기에 발견할 수 있어 보다 양질의 진료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

TTX 중독 환자 107명의 내원 초기 임상증상 및 검사 자료 이용하여 48시간 이상의 치료기간과 인공호흡기 장착의 필요성을 예측할 수 있는 인자를 구하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석 결과, 인공호흡기 장착을 예측할 수 있는 독립 예측인자는 복어 섭취 후 증상발현까지 소요된 시간과 동맥혈 이산화탄소 분압이 35 mmHg 이하인 경우였으며, 48시간 이상 치료기간의 필요를 예측할 수 있는 독립인자는 복어 섭취 후 증상발현까지 소요된 시간, 어지럼증, 동맥혈 이산화탄소분압이 35 mmHg 이하인 경우였다. 향후 전향적으로 체내 TTX 농도를 측정하고 그에 따른 임상증상과 경과에 대한 연구가 추가된다면 집중치료가 필요한 위험군을 조기에 발견하여 TTX 중독 환자의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kiernan MC, Isbister GK, Lin CSY, Burke D, Bostock H. Acute tetrodotoxin-induced neurotoxicity after ingestion of puffer fish. *Ann Neurol* 2005;57:339-48.
2. Isbister GK, Kiernan MC. Neurotoxic marine poisoning. *Lancet Neurol* 2005;4:219-28.
3. Ahasan HAMN, Mamun AA, Karim SR, Bakar MA, Gazi EA, Bala CS. Paralytic complications of puffer fish (Tetrodotoxin) poisoning. *Singapore Med J* 2004;45:73-4.
4. How CK, Chern CH, Huang YC, Wang LM, LEE CH. Tetrodotoxin poisoning. *Am J Emerg Med* 2003;21:51-4.
5. Juan Francisco Fernández-Ortega, José M. Morales-de los Santos, Manuel E. Herrera-Gutiérrez et al. Seafood intoxication by tetrodotoxin: first case in Europe. *Am J Emerg Med* 2010;39;5:612-17.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Tetrodotoxin poisoning associated with eating puffer fish transported from Japan California, *MMWR* 1996;45:389-91.
7. Geoffrey KI, Julie S, Frank W et al. Puffer fish poisoning: a potentially life-threatening condition. *MJA* 2002;177 (11/12):650-6.
8. Halstead BW. Poisonous and venomous marine animals of the world, 2nd ed. New jersey: Darwin Press, princeton; 1988.
9. Haddad L, Shannon MW, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose 3rd ed. Philadelphia:

- Saunders elsevier;1998.p.141-3.
10. Yang CC, Han KC, Lin TJ, Tsai WJ, Deng JF. An outbreak of tetrodotoxin poisoning following gastropod mollusc consumption. *Hum Exp Toxicol* 1995;14(5):446-50.
 11. Sun KO. management of puffer fish poisoning. *Br J Anesth* 1995;75:500-9.
 12. Sims JK, Ostman DC, Pufferfish poisoning; emergency diagnosis and management of mild human tetrodotoxication. *Ann Emerg Med* 1986;15:1094-8.
 13. Torda TA, Sinclair E, Ulyatt DB. Puffer fish (tetrodotoxin) poisoning; clinical record and suggested management. *Med J Aust* 1973;1:599-602.
 14. Tibballs J. Severe tetrotoxic fish poisoning. *Anaesth Intensive Care* 1988;16:215-7.