

## 마비성 패류 중독의 독성에 관한 연구

인제대학 의학부 예방의학교실 및 산업의학연구소

이종태 · 손혜숙 · 문덕환 · 이채연  
김성천 · 배기택 · 김준연 · 김용완

인제대학 의학부 백중양의료원

백            낙            환

= Abstract =

### A study on the properties of the paralytic shellfish poison

J.T. Lee, H.S. Shon, D.H. Moon, C.U. Lee

S.C. Kim, K.T. Pae, J.Y. Kim, Y.W. Kim

*Department of Preventive Medicine and Institute of Industrial Medicine, Inje College*

N.W. Paik

*Paik Medical Center, Inje College*

The paralytic shellfish poisoning was occurred among 25 laborers who worked at breaking-up of ships in Pusan for 5 days from March 29 to April 2 of 1986.

For the purpose of accurately defining the paralytic shellfish poison(PSP), the authors carried out mouse bioassay and chemical analysis.

The results were summarized as follows:

1. The mean amount of paralytic shellfish toxin was 1,207.8 $\mu$ g per 100gm meat, and the mean death time of mouse was 5 minutes 16 second.
2. The properties of the PSP were mainly gonyautoxin group by chemical analysis(TLC, IR, <sup>1</sup>H-NMR).

### I. 서      론

홍합(일명 : 진주담치, Blue mussel) 등의 이패류(二貝類, bivalves)를 섭취한 후 발생하는 마비성 패류 중독(Paralytic shellfish poisoning)은 자연독에 의한 식중독의 한 형태로서, Vancouver(1798)의 보고 이래 미국과 캐나다를 비롯한 구미주와 일본 등지의 태평양과 대서양 연안에서 오래전부터 발생하여 많은 희생자를 낸 바 있으며, 貝類毒에 의한 중독사건은 근래에도 세계 도처에서 발생하고 있다(Prakash et al., 1971 ; 田口博人, 1980 ; 野口玉雄, 1983 ; 野口玉雄 等, 1984 ; 成田弘子, 1985).

이러한 마비성 패류 중독의 원인물질인 saxitoxin(이하 STX로 약기함)은 Schantz et al(1956)이 이패류의 일종인 Alaska butter clam(*Saxidomus giganteus*)의 수관부로 부터 분리한 이래 독의 원인 plankton으로서 protogonyaulax *catenella*를 동정하여 최근에는 마비성 패독(paralytic shellfish poison; 이하 PSP로 약기함)의 생성과정 및 성상이 거의 대부분 규명되고 있다.

즉 PSP는 패류자체가 생성하는 것이 아니라 주로 유독와편모조(有毒渦鞭毛藻)인 protogonyaulax속의 protogonyaulax *catenella* 또는 *P. tamarensis* 등이 생산한 것을 filter-feeding 방식의 이패류가 plankton 섭취과정에서 축적하여 이를 섭취한 인간이나 동물에 중독을 일으키는

\* 본 논문은 1987년도 인제연구장학재단의 연구비 보조로 이루어졌음

것으로 그 성분은 STX보다 gonyautoxin(이하 GTX로 약기함)이 주류를 이루고 있음이 밝혀졌다(Table 1. 참조) (田口博人, 1980; 野口玉雄, 1983).

한편 마비성 패류중독의 증상은 일반적으로 패류에 의하여 야기되는 다른 종류의 질환들과 쉽게 감별될 수 있을만큼 특이하다고 알려져 있으며 특히 Halstead(1965)는 패류 섭취후 대개 30분 이내에 발현되는 하기의 특징적 증상의 존재만으로도 용이하게 마비성 패류중독을 진단할 수 있다고 하였다. 즉, 초기증상으로는 입술, 잇몸, 혀, 얼굴 등이 저리거나(tingling), 혹은 화끈거리는 듯한 느낌(burning sensation)을 보이고, 이들은 점차 목, 팔, 다리, 손가락, 발가락 등으로 진행되며 지각이상(paresthesia), 감각둔화(numbsness) 등을 초래하며, 심한 경우 운동실조와 보행장애, 부양감(feeling of lightness), 언어장애 그리고 호흡마비를 일으켜 사망에 이르는 비교적 치명적인 경과를 갖는다.

PSP는 현재 알려진 신경계 자연독 중 맹독성을 나타내는 것 가운데 하나로 그 독력의 정도는 그 성분에 따라 차이가 있는 바 이중 STX, GTX<sub>1</sub> 등은 비교적 높은 독력을 지녀 세균성 독(botulism toxin A, tetanus toxin, diphtheria toxin)과 말미잘독(paly toxin)에는 미치지 못하지만 개구리독(batrachotoxin)과 복어독(tetrodotxin)의 독력에 필적하며 청산소오다 독력의 약 1,000배에 상당하는

강력한 독소로 알려져 있다(Table 2 참조) (野口玉雄과 橋本周久, 1980; 野口玉雄, 1983).

한편 우리나라에서는 최근까지 마비성 패류 중독 발생에 대한 공식 보고가 이루어지지 않고 있었으나 김준연 등(1986)에 의해 1986년 3월 29일부터 동년 4월 2일까지의 5일간에 걸쳐 부산의 모 패선 해체 작업장에서 발생하였던 중독사례가 보고됨으로써 우리나라의 PSP오염에 의한 수산경제 및 공중보건상의 문제점을 제시한 바 있었다.

이에 금번 저자들은 동 보고에서 얻은 지식을 바탕으로 지난 1986년 3월에 발생하였던 PSP중독 사고 당시의 홍합을 시료로 하여 PSP의 화학적 분석 및 동물학적 실험을 시도하여 PSP함량 조사와 PSP중독의 원인독소를 규명함으로써 PSP중독 발생의 예방과 대책의 자료로 이용하기 위한 기초자료로 제시하고자 본 조사연구를 실시하였다.

## II. 실험재료 및 방법

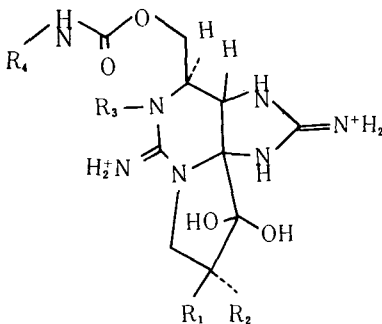
### 1. 실험재료

김준연 등(1986)의 보고에서 중독의 원인 패류로 인정되었던 홍합을 시료로 하였으며, 이는 선박해체를 위하여 정박되어 있던 폐선의 하부에 부착되어 있었던 것

Table 1. Structures of PSP Components

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Toxicity (MU/mg)
Saxitoxin group:					
STX	H	H	H	H	5,500
neo STX	H	H	OH	H	3,900
Gonyautoxin Group:					
GTX <sub>1</sub>	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	OH	H	5,000
GTX <sub>2</sub>	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	H	4,200
GTX <sub>3</sub>	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	H	H	5,600
GTX <sub>4</sub>	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	OH	H	1,600
Low-toxin GTX group:					
GTX <sub>5</sub>	H	H	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	280
GTX <sub>6</sub>	H	H	OH	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	200
PX <sub>1</sub> (epi-GTX <sub>3</sub> )	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	30-40
PX <sub>2</sub> (GTX <sub>3</sub> )	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	300-600
PX <sub>3</sub>	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	OH	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-
PX <sub>4</sub>	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	OH	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-

Source: 田口博人, 1980, 野口玉雄, 1983



**Table 2.** Comparison of Toxicities of Various Toxins

Toxin	LD <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ mouse)	Source	M. W.	Mol. formula
Botulinus toxin A	0.00003	Bacterium	900000	(Protein)
Tetanus toxin	0.0001	Bacterium	100000	(Protein)
Diphtheria toxin	0.3	Bacterium	72000	(Protein)
Palytoxin	0.6	Filefish, Zoanthid	2677	C <sub>129</sub> H <sub>223</sub> O <sub>54</sub> N <sub>3</sub>
Batrachotoxin	2.0	Frog	538	C <sub>81</sub> H <sub>42</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>
PSP				
Saxitoxin	5 - 10	Protogonyaulax spp., bivalves, crabs	372	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N <sub>7</sub> ·2HCL
Gonyautoxin-2	12	Protogonyaulax spp., bivalves	508	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub> N <sub>7</sub> S·CH <sub>3</sub> COOH·3H <sub>2</sub> O
Tetrodotoxin	7	Puffers, newts, goby, frogs, octopus, gastropods, starfishes	319	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>
Strychnin	500	Plant	334	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
NaCN	100000		49	

Source: 野口玉雄, 1983

으로 1986년 4월 1일부터 4차례에 걸쳐 채취하였다.

## 2. 실험동물

Correction Factor(CF)가 0.22로 공인된 Charles River사(일본)의 ICR strain(Crj; CD-1) mouse를 사용하였으며, 체중이 18~20g되는 것으로 암, 수 각각 5마리씩을 사용하였다.

## 3. 독소의 추출 및 독력조사

독소의 추출과 mouse bioassay에 의한 독력조사는 American Public Health Association의 권장법인 Bioassay for shellfish toxin(1970) 및 日本食品衛生協會의 食品衛生檢査指針 II(1978)에 의하였다.

즉 패육을 흐르는 물에 5분간 깨끗이 씻어 이를 100~150gm 정도 취하고 완전히 갈아 동결화시킨 다음, 100gm을 정량하여 여기에 0.18 N-HCl 100ml를 가하고 5분간 끓인 후 상온에서 식혀 이를 원심분리, 상층액의 pH를 3~3.4가 되게 적정하여 시료로 사용하였다.

독소량의 산정은 시료 1ml를 mouse의 복강내 주사하고 이들의 평균치사시간(Mean Death Time; MDT)을 측정하여 mouse unit(MU)를 구한 다음, 다음의 식을 이용하여 패육 100gm당  $\mu\text{g}$ 의 양으로 산출하였다.

$$\mu\text{g}/\text{ml} = \text{MU}/\text{ml} \times \text{CF}$$

$$\mu\text{g poison}/100\text{gm meat} = (\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{dilution factor}) \times 200$$

## 4. 독소성분의 화학적 분석 및 확인

### 1) 독소의 정제

독소의 분리 정제 방법은 Noguchi 등(1981)의 방법에 의하였으며 실험과정은 Fig. 1과 같다(Fig. 1 참조).

### 2) 독소성분의 분리 확인

(1) 박층 크로마토그래피(Thin-layer Chromatography; TLC)

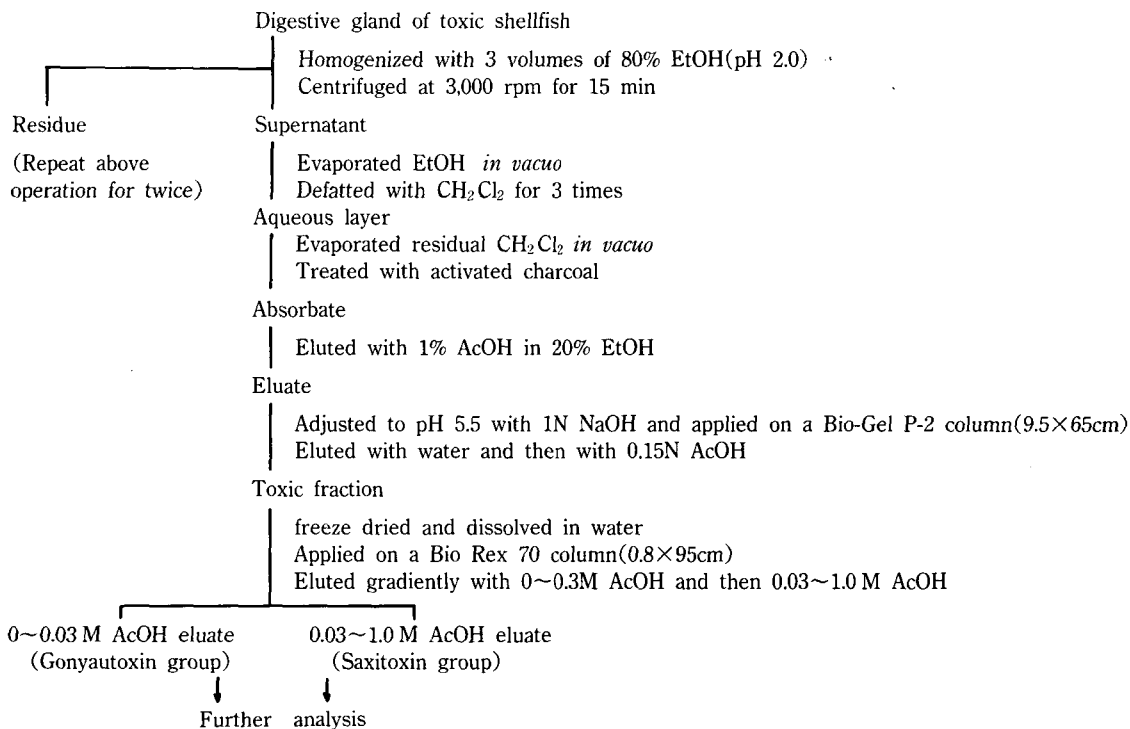
TLC분석은 5×20cm 실리카겔 60 precoated plate (Kiegeigel 60 F<sub>254</sub>, E. Merk Laboratories)를 사용하였고, 전개용매로는 pyridine: ethylacetate: water: acetic acid (75: 25: 30: 15)와 tert-butanol: acetic acid: water(2: 1: 1)의 두가지를 사용하였으며, plate는 전개 후 냉풍으로 건조시킨 다음 UV light(365nm)하에서 관찰하였다.

### (2) IR 분석

IR spectra는 TLC에서 분리한 시료를 HITACHI INF-RARED SPECTROPHOTOMETER MODEL260-30을 이용하여 KBr로 pellet하여 분석하였다.

### (3) <sup>1</sup>H-NMR 분석

<sup>1</sup>H-NMR spectra는 TLC에서 분리한 시료를 external



**Fig. 1.** Purification procedure for the paralytic shellfish toxin  
Source; Onoue et al., 1981

standard로 tetramethylsilane( $\text{Me}_4\text{Si}$ )를 이용하여  $\text{D}_2\text{O}$  용매하에 용량 200 MHz짜리의 BRUKER(W. Ger.) AM-200 spectrometer를 사용하여 분석하였다.

### III. 결 과

#### 1. Bioassay에 의한 독력

10마리의 mouse를 대상으로 추출한 시료를 15배 희석하여 각 1ml씩 복강내에 주사한 결과 평균 5분 16초(4분 37초~5분 53초)만에 치사함으로써 시료 1ml당 독소량은 1.83 MU로 산정되었으며 이는 패육 100gm당 1,207 $\mu\text{g}$ (1.83 MU/ml $\times 0.22 \times 15 \times 200$ )의 독소량에 해당하였다(Table 3. 참조).

**Table 3.** Bioassay on the mussel causing the paralytic shellfish poisoning episode in Pusan area(29th March-2nd April, 1986)

No.	Sex	Body weight (gm)	Death time (min. : sec.)
1	M	20.25	5 : 35
2	M	21.00	5 : 19
3	M	20.19	4 : 51
4	M	19.98	4 : 54
5	M	20.30	5 : 25
6	F	19.74	5 : 39
7	F	20.42	4 : 37
8	F	20.94	5 : 03
9	F	19.85	5 : 29
10	F	19.57	5 : 53
Average		20.22	5 : 16

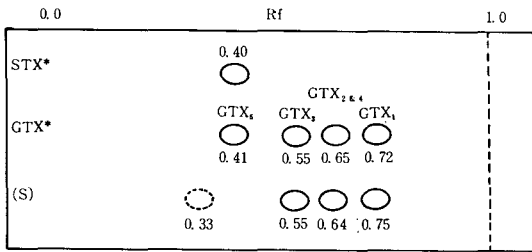
\* Dilution factor: 15

Toxin: 1207.8  $\mu\text{g}/100\text{gm}$  meat

(1.83 MU/ml $\times 0.22 \times 15 \times 200$ )

## 2. 박층 크로마토그래피(TLC)

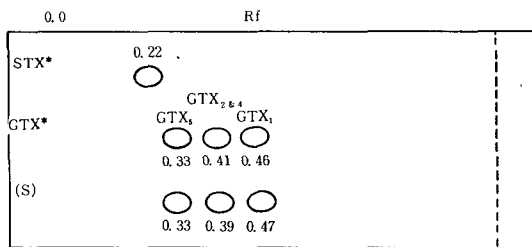
TLC 분석에서는 용매가 pyridin: ethylacetate: water: acetic acid(75 : 25 : 30 : 15)인 경우에  $R_f$  값이 0.55, 0.64, 0.75이었으며, 용매가 tert-Butanol: acetic acid: water(2 : 1 : 1)인 경우에는  $R_f$  값이 0.33, 0.39, 0.47이었다(Fig. 2, 3 참조).



**Fig. 2.** Thin-layer chromatography of PSP

(Sol; pyridine: ethylacetate: water: acetic acid = 75 : 25 : 30 : 15)

Source: \*: Nishio et al., 1982



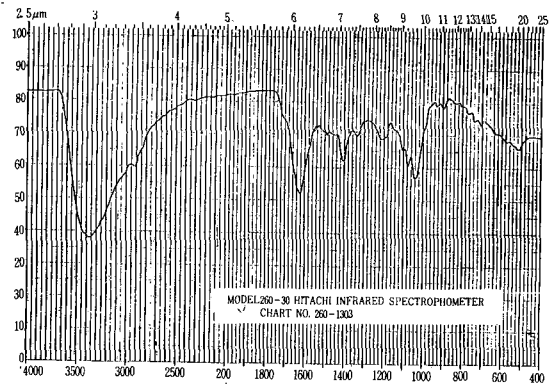
**Fig. 3.** Thin-layer chromatography of PSP

(Sol; tert-Butanol: acetic acid: water = 2 : 1 : 1)

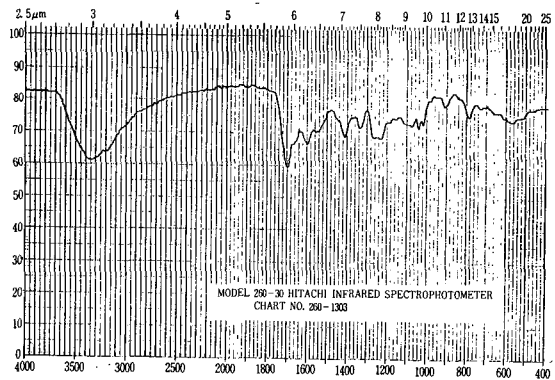
Source: \*: Nishio et al., 1982

## 3. IR 분석

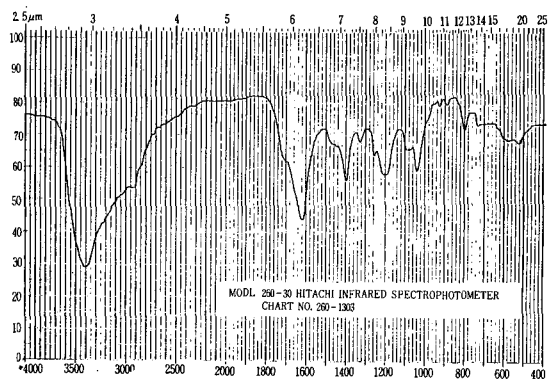
IR 분석에서는 -OH 혹은 -NH group의 흡수 spectrum으로 생각되는 broad band( $3400\text{cm}^{-1}$  부근)를 볼 수 있었고, C=O 혹은 C=N group으로 생각되는  $1,600\sim 1,700\text{cm}^{-1}$ 에서 흡수 band를, C-O 혹은 C-N group으로 생각되는  $1,000\sim 1,100\text{cm}^{-1}$  부근에서 흡수 band를 확인할 수 있었으며,  $1,410, 1,185\sim 1,200\text{cm}^{-1}$  부근에서 흡수 band가 있는 것으로 보아 gonyautoxin이 특이하게 가지고 있는 -OSO<sub>3</sub>기를 확인할 수 있었던 것으로 사료된다 (Fig. 4, 5, 6 참조).



**Fig. 4.** IR Spectrum of PSP(Sample 1)



**Fig. 5.** IR Spectrum of PSP(Sample 2)



**Fig. 6.** IR Spectrum of PSP(Sample 3)

#### 4. <sup>1</sup>H-NMR 분석

분리한 GTX group을 200 MHz의 <sup>1</sup>H-NMR spectra로 측정된 결과는 Table 4와 같다(Table 4 참조).

**Table 4.** <sup>1</sup>H-NMR Data for Sample

Proton	Sample 1	Sample 2	Sample 3
H-5	4.66s	4.59s	4.69s
H-6	3.71dd	3.69dd	3.71dd
H-10	3.95d	4.03dd	4.01dd
H-10	3.86dd	3.49dd	3.44dd
H-11	4.65d	4.65d	4.80dd
H-13	4.30dd	4.03dd	4.22dd
H-13	3.90dd	3.76dd	4.03dd

한편 Onoue 등(1983)의 GTX에 대한 <sup>1</sup>H-NMR 결과들은 Table 5와 같다(Table 5 참조).

#### IV. 고 찰

마비성 패류 중독은 캘리포니아 중부로부터 알류산 연안에 이르는 북 아메리카의 태평양 연안, 영국, 프랑스, 벨기에, 독일 등의 유럽제국, 일본 그리고 캐나다의 대서양 연안 등의 아열대 혹은 온대지방에서 비교적 수온이 높고, 염도가 낮으며, 일조량이 풍부하고, 수중 질소와 인의 농도가 낮은 안정수역에서 3월부터 늦게는 11월까지, 주로 6월에서 9월까지의 여름과 초가을에 호발하는 것으로 알려져 있다(Naddler, 1949; Prakash와 Medcof, 1962; Parakash와 Rashid, 1968; Quayle, 1969; Parakash et al., 1971; Ray, 1971; 田口博人, 1980; 田口玉雄, 1984).

마비성 패류 중독의 원인 plankton은 1937년 Sommer 등의 보고이래 여러 학자들에 의하여 수 종이 밝혀지고

있으나(Naddler, 1949; Quayle, 1969; Ray, 1971; 田口博人, 1980; 田口玉雄, 1984) 현재로는 protononyaulax catenella와 protononyaulax tamarensis가 Schantz et al. (1957)이 butter clam(*saxidomus giganteus*)으로부터 STX를 분리, 검출한 이후 여러 학자들에 의해 많은 연구가 진행되어 현재에는 그 화학구조 및 독성에 따라 GTX군과 STX군으로 대별되어 설명되어지고 있다(田口博人, 1980; 田口玉雄, 1983; 田口玉雄 等, 1984).

PSP 산정법으로는 mouse bioassay의 동물실험법(Sommer와 Meyer, 1937; AOAC, 1965)을 비롯하여 이온 교환수지, 전기영동, TLC, densitometry, HPLC, IR, NMR 등을 이용한 화학적 방법(Noguchi et al., 1981; Nishio et al., 1982; Onoue et al., 1983a; Onoue et al., 1983b; Nagashima et al., 1984) 및 최근에 개발된 immunoassay (Johnson과 Melberry, 1966) 등이 있으나 비교적 실행이 용이하고 정확도가 뛰어난 mouse bioassay를 흔히 이용하고 있다.

본 연구에서는 이들 가운데 mouse bioassay의 동물실험과 TLC, IR, NMR을 이용한 화학적 방법을 병행하여 실시하였다.

먼저 mouse bioassay를 통한 독소량은 1,207.8 µg/100g meat (1.83 MU/ml × 0.22 × 15 × 200)로 미국 및 캐나다의 음용 규제치인 80 µg/100g meat(Quayle, 1969; Sommy, 1971; 田口博人, 1980; 田口玉雄, 1983)보다 15배나 많은 양을 함유하고 있었고 mouse의 평균치사 시간은 5분 16초이었으며, 실험에 사용된 Charles River 사의 ICR Strain mouse는 1966년 5월 18일 캐나다 Ottawa의 NHW에서 실험동물로 사용된 이래 현재 세계적으로 가장 널리 알려진 bioassay용 mouse이며 PSP산정시의 correction factor(CF)가 0.22로 공인되어 있는 우수한 종이다.

**Table 5.** <sup>1</sup>H-NMR Data for Reference

Proton	GTX <sup>*</sup>	GTX <sub>2</sub> <sup>**</sup>	GTX <sub>3</sub> <sup>*</sup>
H-5	4.64s	4.59d(1.0)	4.67s
H-6	3.72dd(10.5)	3.62ddd(1, 5, 9.5)	3.71(10, 5)
H-10	3.98d(12.4)	3.94d(12)	4.01dd(8, 11.7)
H-10	3.85dd(5, 12.4)	3.79dd(4.8, 12)	3.43dd(7, 11.7)
H-11	4.65d(5)	4.61d(4.8)	4.79dd(7.8)
H-13	4.18dd(10, 12.4)	4.05dd(9.5, 11.8)	4.22dd(10, 12.4)
H-13	3.94dd(5, 12.4)	3.82dd(5, 11.8)	4.00dd(5, 12.4)

Source: \* : Onoue et al. (1983)

\*\* : 野口 等 (1981)

PSP의 인간에 대한 치사량 및 증상 발현량에 대해서는 여러 학자들간에 의견을 달리하고 있으며 Schantz(1970)에 의하면 500 $\mu$ g의 경구적 투여로, Kao et al.(1965)은 400 $\mu$ g의 정맥내 주사로 각각 사망에 이를 수 있다고 하였으며, Meyer et al.(1953)은 남자의 경우 42,000 MU, 여자의 경우 22,000 MU의 PSP 섭취후 사망하였다고 보고하였으며 Medcof et al.(1947)은 30,000 MU(4,800  $\mu$ g)에서 호흡마비를 일으키고, Ternant et al.(1955)은 1,000  $\mu$ g, Bond와 Medcof(1957)는 2,000~3,000 MU(320~480  $\mu$ g)를 치사량으로 각각 보고함으로써 연자에 따라 큰 차이를 보여주고 있다. 또한 본 사고에 있어서도 2명의 사망자가 발생하였으며 이들은 적어도 120  $\mu$ g(meat 100g) 이상의 PSP를 섭취하였을 것으로 쉽게 추정되며, 당시 섭취한 혼합은 일과가 끝날 무렵 술안주로 사용된 것으로 Prakash et al.(1971)이 보고한 알코올은 PSP 흡수를 촉진시키고 어린이가 어른보다 감수성이 강하며 공복시 발증율이 높다고 한 것과 일치하고 있다고 사료되며, 각 저자들에 따라 치사량의 차이는 패류 개체의 독소종류 혹은 함유량의 차이, 인간의 독소에 대한 감수성의 차이, 섭취시 조리여부 등에 기인한 것으로 생각된다.

마비성 패류 중독 환자의 치료에 대해서는 그 원인독소의 작용이 이미 상당 수준으로 파악되어 있을 뿐 아니라 (Kellaway, 1935 ; Fingerman et al., 1953) 현재에도 활발히 연구중에 있으나(Anon, 1970 ; Chin, 1970) 아직까지 선택적 치료제 혹은 해독제가 개발되지 않고 있어 패류 섭취 후의 즉각적인 구토유발 및 위세척(Sommer와 Meyer, 1937 ; Halstead, 1965 ; Quayle, 1969 ; Prakash et al., 1971 ; Sommy, 1971), 이노제 투여(Prinzmetal et al., 1932 ; Evans, 1969), 보조약물요법(Muller, 1932 ; Murtha, 1960 ; Halstead, 1965), 인공호흡 실시(Sapeika, 1953 ; Murtha, 1960) 등의 대증요법을 이용하고 있다.

한편 화학적 분석방법으로써 TLC에 의한 PSP의 분리는 Fig. 2, 3에서 보는 바와 같이 용매가 pyridin: ethylacetate: water: acetic acid=75 : 25 : 30 : 15의 경우에  $R_f$  값이 0.55, 0.64, 0.75를 얻었고, tert-BuOH : AcOH : H<sub>2</sub>O=2 : 1 : 1에서는  $R_f$  값이 0.33, 0.39, 0.47을 얻었으며, 이는 Nishio et al.(1982)이 보고한 pyridin: ethylacetate: water: acetic acid=75 : 25 : 30 : 15에서  $R_f$  값 0.55(GTX<sub>3</sub>), 0.65(GTX<sub>2</sub> &4), 0.72(GTX<sub>1</sub>)와 tert-Butanol: acetic acid: water =2 : 1 : 1에서의 0.33(GTX<sub>3</sub>), 0.41(GTX<sub>2</sub> &4), 0.46(GTX<sub>1</sub>)과 거의 일치한 양상을 보였다.

또한 STX는 용매가 pyridin: ethylacetate: water: acetic acid =75 : 25 : 30 : 15에서  $R_f$  값 0.33 부근에서 혼적 정도만 있었을 뿐 확인할 수 없었다.

이로써 이번 중독사고의 원인 독소는 STX 및 neo-STX에 의한 것이 아니라 주로 GTX에 의한 것임을 인지할 수 있었다.

IR 스펙트럼은 TLC에서 분리한 시료를 HITACHI Model 260-30을 사용하여 분석한 결과 3개의 시료가 거의 비슷한 흡수 양상을 보였으며(Fig. 4, 5, 6 참조) -OH 혹은 -NH group의 흡수 스펙트럼으로 생각되는 broad band(3,400cm<sup>-1</sup> 부근)를 볼 수 있었고, C=O 혹은 C=N group으로 생각되는 1,600~1,700cm<sup>-1</sup>에서 흡수 band를, C-O 혹은 C-N group으로 생각되는 1,000~1,100cm<sup>-1</sup> 부근에서 흡수 band를 확인할 수 있었으며, 1,400cm<sup>-1</sup>, 1,185~1,200cm<sup>-1</sup> 부근에서 흡수 band가 있는 것으로 보아 GTX가 특이하게 가지고 있는 -OSO<sub>3</sub>기를 확인할 수 있었던 것으로 사료되며, 이들의 성적은 野口玉雄 等(1981)의 GTX<sub>2</sub>의 슬폰산에스테르(-OSO<sub>3</sub>)에 의한 흡수 스펙트럼이 1,410cm<sup>-1</sup>과 1,185cm<sup>-1</sup>에서 시현된 것과 일치하고 있으며 또한 Onoue et al.(1983)에 의한 GTX<sub>1</sub>과 GTX<sub>2</sub>의 IR 스펙트럼인 3,150~3,475cm<sup>-1</sup> 부근의 broad band(-OH 혹은 -NH group)와 C=O 혹은 C=N(1,600~1,700cm<sup>-1</sup>), C-O 혹은 C-N(1,000~1,100cm<sup>-1</sup>), SO<sub>3</sub>H(1,130~1,170cm<sup>-1</sup> 그리고 1,430~1,480cm<sup>-1</sup>)의 흡수 band가 시현된 것과 거의 일치하였다.

한편 분리한 GTX group을 200 MHz의 <sup>1</sup>H-NMR spectrometer에 의해 측정한 결과 chemical shift( $\delta$  치 : ppm)는 Table 4와 같이 sample 1은 4.66 s(H<sub>5</sub>), 3.71 dd(H<sub>6</sub>), 3.95 d, 3.86 dd(H<sub>10</sub>), 4.65 d(H<sub>11</sub>), 4.30 dd, 3.90 dd(H<sub>13</sub>)으로서 Onoue et al.(1983)의 보고인 Table 5와 비교해 보면 GTX<sub>1</sub>인 4.64 s(H<sub>5</sub>), 3.71-dd(H<sub>6</sub>), 3.98 d, 3.85 dd(H<sub>10</sub>), 4.65(H<sub>11</sub>), 4.18 dd, 3.94 dd(H<sub>13</sub>)와 거의 같은 결과를 얻었고, sample 2는 4.59 s(H<sub>5</sub>), 3.69 dd(H<sub>6</sub>), 4.03 dd, 3.49 dd(H<sub>10</sub>), 4.65 d(H<sub>11</sub>), 4.03 dd, 3.76 dd(H<sub>13</sub>)으로 野口玉雄 等(1981)의 GTX<sub>2</sub>인 4.59 d(H<sub>5</sub>), 3.62 ddd(H<sub>6</sub>), 3.94 d, 3.79 dd(H<sub>10</sub>), 4.61 d(H<sub>11</sub>), 4.05 dd, 3.82 dd(H<sub>13</sub>)와 유사하였으며, sample 3은 4.69 s(H<sub>5</sub>), 3.71 dd(H<sub>6</sub>), 4.01 dd, 3.44 dd(H<sub>10</sub>), 4.80 dd(H<sub>11</sub>), 4.22 dd, 4.03 dd(H<sub>13</sub>)으로서 역시 Onoue et al.(1983)의 GTX<sub>3</sub>인 4.59 s(H<sub>5</sub>), 3.62 dd(H<sub>6</sub>), 3.94 d(H<sub>10</sub>), 4.61 d(H<sub>11</sub>), 4.05 dd, 3.82 dd(H<sub>13</sub>)과 거의 일치하였다.

한편 PSP를 추출할 때 pH 3.0 부근에서 염산산성으로 하면 증류수로 추출할 때보다 4~8배로 PSP의 독성이 높게 나타나는 경우가 있는데 이는 Protogonyautoxin (PX)이라고 부르는 저독성 성분이 GTX와 같이 고독성 성분으로 바뀌기 때문이라고 하며 小澤(1985)에 의하면 비독성 30~40 MU/g인 PX<sub>1</sub>은 산분해에 의하여 5,000 MU/g인 GTX<sub>1</sub>으로 변환하고 PX<sub>2</sub>는 GTX<sub>3</sub> 등으로 바뀌어진다고 한다. 본 조사연구에서는 이러한 PX에 대하여서는 전혀 분석치 않았으며, <sup>1</sup>H-NMR의 용량이 국내에서는 200 MHz가 최고인 것으로 외국의 경우와 같이 고 resolution을 할 수 있는 400 MHz짜리의 <sup>1</sup>H-NMR을 이용할 수 없었던 것이 아쉬운 점으로 사료되며 추후 우리나라산 패류에 대하여서도 이러한 저독성 성분인 PX와 같은 분야에 대하여 더욱 연구가 필요하다고 할 수 있겠으며 특히 3면이 바다에 접해있는 우리나라의 입지적 조건으로서는 이러한 마비성 패류 중독 사고를 사전에 예방하기 위하여 호발지역 및 시기에 대하여 plankton 검사를 포함한 해수의 수질검사와 PSP 함유량 조사 뿐만 아니라 통조림, 훈육제품 등의 패류 가공제품까지도 지속적으로 감시하는 전문 전담기관이 설치 운영되어야 하겠으며 자연산 패류 섭취에 대한 경고조치 강화와 양식 패류의 PSP량 규제조치가 강구되어야 할 것으로 사료되며 최근까지 우리나라에서는 이러한 분야에 대한 관리방안이 전혀 없다는 사실은 국민보건의 견지에서 매우 안타까운 일이라 아니할 수 없겠다.

이상의 결과로 본 조사연구의 결과 마비성 패류 중독 사고의 원인물질은 STX가 아니라 주로 GTX류에 의한 것으로 사료된다.

## V. 요 약

1986년 3월 29일부터 동년 4월 2일까지의 5일간에 걸쳐 부산의 모 폐선 해체 작업장에서 집단적으로 발생하였던 마비성 패류 중독(Paralytic shellfish poisoning)에 대하여 그 독소(Paralytic shellfish poison; PSP) 함유량 및 성상을 보다 정확히 규명하기 위하여 사고 당시 중독의 원인으로 인정되었던 홍합(일명 진주담치, Blue mussel)에서 추출한 PSP에 대하여 동물학적 실험(mouse bioassay, A.O. A.C. method)에 의한 PSP 함유량 산정과 화학적 실험(TLC, IR 및 <sup>1</sup>H-NMR)에 의한 독소성상 분석을 병행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 마비성 패류 중독의 PSP함유량은 패육 100gm당 평균 1,207.8μg이었고, mouse의 평균 치사시간은 5분 16초(4분 51초~5분 53초)이었다.

2. TLC, IR 및 <sup>1</sup>H-NMR 등의 화학적 분석 결과 PSP의 주성분은 Gonyautoxin(GTX)류 이었다.

## 참 고 문 헌

- 김준연 등. 마비성 패류중독의 역학적 조사 연구. 대한의학 협회지 1986 ; 29(8) : 896-905.
- 成田弘子. 貝毒について. モダンメヂス. 1985 ; 31(7) : 305-319.
- 小澤千重子. 最近 痲痺性貝毒研究 東海區 水産試験所業績 1981 ; c-240, 29-36.
- 野口玉雄, 橋本周久. 醫學のあやみ. 1980 ; 112 : 861
- 野口玉雄. 痲痺性 貝毒. 衛生化學 日本藥學會 1983 ; 29 : 10-15
- 野口玉雄, 丸山純一, 橋本周久. 痲痺性 貝毒(國內). 海洋科學 1984 ; 16(10) : 587-594
- 野口玉雄, 河野迪子, 上田要一, 橋本周久. 有毒 ホタテガラの まひ 貝毒の主成分 Gonyantoxin-2의 單離と諸性狀. 日本化學會誌 1982 ; 5 : 652-658
- 日本食品衛生協會. 痲痺性 貝毒. 食品衛生檢査指針 II. 1978, pp. 240-244
- 田口博人. 痲痺性 貝毒. 食品衛生研究 1980 ; 29(9) : 703-709
- Anon. Search for an antitoxin to combat shellfish poison. Ocean Ind Jan 1970 : 16
- APHA. Bioassay for paralytic shellfish poison. Recommended procedures for the examination of sea water and shellfish, 4th ed. American Public Health Association Inc, 1970, pp. 57-66
- Association of Agricultural Chemists. Paralytic shellfish poison. Biochemical method(18). In official methods of analysis, 10th ed. Ass Office Agr Chem, Washington D.C., 1965, pp. 282-289
- Bond RM, Medcof JC. Epidemic shellfish poisoning in New Brunswick. Can Med Ass J 1957 ; 79 : 19-24
- Chin CD. Neutralization of shellfish poison by chemical disinfectants. Toxicol Appl Pharmacol 1970 ; 16 : 430-433
- Evans MH. Mechanism of saxitoxin and tetrodotoxin poisoning. Brit Med Bull 1969 ; 25 : 263-267
- Fingerman M, Forester H, Stover JH Jr. Action of shellfish poison on peripheral nerve and skeletal muscle. Proc Soc Exp Biol Med 1953 ; 84 : 643
- Halstead BW. Poisonous and venomous marine animal of world. Vol. 1. Washington D.C., U.S. Gov Printing Office



1965, p. 994

- Jonson HM, Mulberry C. *Paralytic shellfish poison, serological assay by passive haemagglutination and bentonite flocculation. Nature* 1966 ; 211 : 747-748
- Kao CY, Nishiyama A. *Actions of saxitoxin on peripheral neuromuscular systems. J Physiol* 1965 ; 180 : 50-60
- Kellaway CH. *Australian J Exp Biol Med Sci* 1935 ; 13 : 79
- Medcof JC, Leim AH, Neddler AB, Neddler AWH, Gibbard J, Naubert J. *Paralytic shellfish poisoning on the Canadian atlantic coast. Fish Res Bd Canada, Bull* 1947 ; 75 : 32
- Meyer KF. *Food Poisoning. New Engl J Med* 1953 ; 249 : 843-852
- Muller H. *Mussel and clams; A seasonal quarantine-bicarbonate of soda as a factor in the prevention of mussel poisoning. Calif West Med* 1932 ; 37 : 327-328
- Murtha EF. *Pharmacological study of poisons from shellfish and puffer fish. Ann NY Acad Sci* 1960 ; 90 : 820-836
- Nagashima Y, Noguchi T, Maruyama J, Kaminura S, Hashimoto K. *Occurrence of PSP in an Ascidian Holocynthia roretzei. Bull of the Jap Socio Sci Fisheries* 1984 ; 50(2) : 331-334
- Neddler AB. *Paralytic shellfish poisoning and Gonyaulax tamarensis. J Fish Res Bd Canada* 1949 ; 7 : 490-504
- Nishio S, Noguchi T, Onoue Y, Maruyama J, Hashimoto K, Seto H. *Iso. and properties of GTX-5, an extremely low toxic component of PSP. Bull of the Jap Socio Sci Fisheries* 1982 ; 48(7) : 959-965
- Noguchi T, Ueda Y, Hashimoto K, Seto H. *Isolation and characterization of Gonyautoxin-1 from the toxic digestive gland scallop, Patinopecten yessoensis. Bull Jap Soc Sci Fish* 1981 ; 47(9) : 1227-1231
- Onoue Y, Noguchi T, Maruyama J, Hashimoto K, Seto H. *Properties of two toxins newly isolated from oysters. J of Agr and food Chem* 1983 ; 31 : 420
- Onoue Y, Noguchi T, Nagashima Y, Hashimoto K, Kanoh S, Ito M, Tsukada K. *Separation of tetrodotoxin and paralytic shellfish poisons by high performance liquid chromatography with a fluorometric detection using O-phthalaldehyde. J of Chromatograph* 1983 ; 257 : 373-379
- Prakash A, Medcof JC. *Hydrographic and meteorological factors affecting shellfish toxicity at Head Harbour, New Brunswick. J. Fish Res Bd Canada* 1962 ; 19 : 101-112
- Prakash A, Medcof JC, Tennant AD. *PSP in Eastern Canada. Fish Res Bd Canada Bull* 1971 ; 177
- Prakash A, Rashid MA. *Influence of humic substances on the growth of marine phytoplankton; dinoflagellates. Limnol Oceaogr* 1968 ; 13 : 598-606
- Prinzmetal M, Sommer H, Leake CD. *The pharmacological action of "Mussel poison." J Pharmacol Exp Ther* 1932 ; 46 : 63-73
- Quayle DB. *Paralytic shellfish poisoning in British Columbia, Fish Res Bd Canada Bull* 1969 ; 168
- Sapeika N. *Actions of mussel poison. Arch Int Pharmacodyn* 1953 ; 93 : 135-142
- Schantz EJ. *Algal Toxins. In J.E. Zajic. Properties and products of algae. New York, Plenum Press, 1970, pp. 83-96*
- Schantz EJ, Lunch JM, Vayvada G, Matsumoto K, Rapoport. *Biochemistry* 1957 ; 5 : 1191
- Schantz EJ, Mold JD, Stanger DW, Shavel J, Riel FJ, Bowden JP, Lynch JM, Wyler RS, Riegel B, Sommer HJ. *Am Chem Soc* 1955 ; 79 : 5230
- Sommer H, Meyer KF. *Paralytic shellfish poisoning. Arch Patholo* 1937 ; 24 : 560-598.
- Sommy MR. *PSP ; A status report, current topics in comparative pathobiology. Vol. 1, Academic Press, 1971, pp. 171-200*
- Tennant AD, Naubert J, Corbeil HE. *An outbreak of paralytic shellfish poison. Can Med Ass J* 1955 ; 72 : 436-439
- Vancouver G. *A voyage of discovery to the north pacific ocean and around the world. Vol. 2. London England, GC and J Robinson, 1798, p. 285*