

복어 독(Tetrodotoxin)에 관한 문헌적 고찰

황태준* · 권기록* · 최익선*

Bibliographic Studies on the Tetrodotoxin(TTX)

Tae-Joon Hwang* · Gi-Rok Kwon* · Ick-Seon Choe*

*Department of Acupuncture and Moxibustion SangJi Oriental Medical College, SangJi University

ABSTRACT

We were trying to study the validity of Puffer fish's poison(Tetrodotoxin- TTX) to make a traditional Korean Medical treatment.

The following conclusions were made after literary studies.

1. The first record of the puffer fish dates back 2000 years ago in the Chinese text *Book of Mountain and Sea* and other texts from the similar period.

2. Puffer fish's poison is known as tetrodotoxin which is an amino perhydroquinazoline compound. It has a chemical formula of $C_{11}H_{17}N_3O_8$ in the hemiacetal structure and has the molecular weight of 319.

3. Tetrodotoxin(TTX) plays a role as potent neurotransmitter blocker by blocking the Na^+ -gate channel which hinders the influx of Na^+ ion into the cell.

4. Symptoms of the puffer fish poisoning ranges from blunted sense in the lips and

tongue, occasional vomiting in the first degree to sudden descending of the blood pressure, apnea, and other critical conditions in the fourth degree. Intoxication of the puffer fish poison progresses at a rapid pace as death may occur after an hour and half up to eight hours in maximum. Typical death occurs after four to six hours.

5. Ways to treat the puffer fish poisoning include gastric irrigation, induce vomiting, purgation, intravenous fluid injection, and correcting electrolytic imbalance and acidosis. In cases of dyspnea, apply oxygen inhalation and conduct artificial respiration.

6. Tetrodotoxin (TTX) may be applied in treating brain disorders, ocular pain, excess pain in the large intestine and ileum, and relieving tension of the skeletal muscles, neuralgia, rheumatism, arthritis, and etc.

7. In terms of Oriental medicine, the puffer fish poison has characteristics of sweet, warm, and poisonous. It's known efficacies are to tonify weakness, dispel damp, benefit the lower back, relieve hemorrhoid, kills parasites, remove edema, and so forth. And the puffer fish eggs processed with ginger are said to be effective against tuberculosis and lung cancer, thus, it's validity must be investigated and further research should be followed.

I. 緒 論

“복어 그 맛, 죽음과도 바꿀만한 가치가 있다” 이는 11세기 송나라의 시인 소동파가 복어를 먹고 한 말로 전해진다. 또한 “복어는 먹고 싶고 목숨은 아깝고 ……”라고 하여 옛날부터 일본에서 전래되어 온 말이다. 이와 같이 복어는 약 2000년전에 中國의 [山海經]¹⁾이라는 책에 처음 언급된 이래로, 오랜 옛날부터 우리 식생활과 밀접한 관계

를 가지고 있음을 알 수 있다. 그러나, 독성이 매우 강하여 복어(福魚)도 될 수 있고 독어(毒魚)도 될 수 있는 양극의 개념을 지닌다.

복어의 중독은 아주 심해서, 전문가가 아닌 일반인들이 요리를 해서 먹다가 발생한 복어중독의 임상사례들이 많이 나타나고 있고 또한 그로 인해 많은 연구도 진행되고 있다.^{2),3)}

이렇게 劇毒한 복어독도 복어의 섭취량에

따라서 생명을 구하는 경우가 있는데, 이때는 후유증이 없이 정상으로 돌아왔고, 심지어는 전신이 마비된 상태에서도 정신적 각성상태에 있었다는 보고⁴⁾가 있다. 특히 마비시키는 마취력은 상당히 효과가 높아 과거부터 여러나라에서 동통을 제거하는 방법으로 복어 독이 연구되고 있다. 그러나, 한의학적으로는 복어의 효능이나 복어 독 제거방법, 또는 복어 독의 치료이용에 관한 문헌은 그렇게 많지 않음을 알 수 있었다.

따라서, 우리 복어 독을 이용한 새로운 치료법 개발이라는 측면에서 그 타당성을 검토해 보고자 복어 독(Tetrodotoxin)에 대한 기존 문헌 및 보고들을 고찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 本 論

1. 복어의 약용 역사

복어가 文獻에 나타난 것은 약 2000년 전에 中國의 [山海經]이라는 책으로, 여기에 “肺魚, 이것을 먹으면 사람이 죽는다”고¹⁾ 하였다. 같은 시기의 책으로 中國古代부터 漢代까지의 迷信歷史를 쓴 [論衡]이라는 책에는 “鮭肝은 사람을 죽인다”라고⁵⁾ 하고 있으며, 隨 時代에 巢元方이 쓴 [諸病原候論]⁶⁾에는 “鮫魚의 肝 및 腹에 大毒이 있어 먹으면 왕왕 죽음에 이른다.”고 하였는데 이는 복어를 지칭한 표현으로 추정된다.

唐代의 詩人으로서 酒豪家인 蘇東坡는 “복어는 一死의 價値가 있고...”라고 하였

다.

孫思邈의 [千金方]에서는 “河豚에 중독되었을 때는 모두 蘆根을 쪼은 즙과 藍靛을 마시게 한다. 陳糞靑도 좋다.”라고⁷⁾ 하였고, [本草拾遺]에서는 “鰾魚의 간과 난에 강한 독이 있다. 입에 들어가면 혀가 헐고 배에 들어가면 장이 헐다. 檳欖木 및 魚茗木만이 해독할 수 있다. 차선책으로 蘆根, 烏蘆根의 즙으로 해독한다. 이 중독에는 약이 미치지 못한다.”라고⁸⁾ 하였다. 또한, 明代에 李時珍이 쓴 [本草綱目]⁹⁾에는 복어 독에 대하여 “그 肝 및 卵巢에 大毒이 있다.”고 기술하고 있다.

[本草綱目拾遺]에서는 “羊蹄菜의 잎은 胡夷魚, 檀胡魚의 독을 없앨 수 있다.”라고¹⁰⁾ 하였다.

2. 명칭의 유래

복어의 毒은 田原良純에 의하여 1909년에 복어의 난소에서 분리하여 Tetrodotoxin (이하 TTX)으로 命名되었다.¹¹⁾

이 명칭은 복어과를 의미하는 Tetraodontidae에서 由來된 것이다. 그 후에도 많은 연구자들이 복어의 독에 대하여 연구하는데 TTX의 화학구조는 津田에 의하여 決定되어 1964년 4월에 교토에서 개최된 國際天然物化學會議에서 발표되었다.¹²⁾

3. 복어의 종류

복어目(Tetraodontiformes)어류는 세계의 열대 해역에 주로 서식하며, 또한 온대지역

의 따뜻한 海域에 널리 분포하고 있다. 유영력은 약하고, 입은 작으며 배지느러미는 없거나 매우 작다.⁶⁾ 세계적으로는 약 100종류가 알려져 있으나 이 가운데 우리나라 및 일본 근해에 분포하고 있는 것은 약 38종류이다. 또한, 우리가 많이 접하는 것은 복어亞目 복어科에 속하는 자주복, 검자주복, 및 검복의 3종류이다.¹⁾

다음의 복어의 종류는 아래 표와 같다

Table 1. The kinds of Puffer fishes¹⁾

번호	한국명	학 명
1	자주복	<i>Fugu rubripes rubripes</i>
2	검자주복	<i>Fugu rubripes rubripes chinensis</i>
3	검복	<i>Fugu vermicularis porphyreus</i>
4	까치복	<i>Fugu xanthopterus</i>
5	복섬	<i>Fugu niphobles</i>
6	매리복	<i>Fugu vermicularis vermicularis</i>
7	국매리복	<i>Fugu vermicularis radiatus</i>
8	졸복	<i>Fugu pardalis</i>
9	까칠복	<i>Fugu stictonotus</i>
10	흰점복	<i>Fugu poecilonotus</i>
11	눈불개복	<i>Fugu chrysops</i>
12	황복	<i>Fugu obscurus</i>
13	금밀복	<i>Lagocephalus inermis</i>
14	흰밀복	<i>Lagocephalus wheeleri</i>
15	검은밀복	<i>Lagocephalus gloveri</i>
16	물밀복	<i>Sphoeroides pachygaster</i>
17	독밀복	<i>Lagocephalus lunaris</i>
18	삼채복	<i>Fugu flavidus</i>
19	폭포복	<i>Fugu oblongus</i>
20	귀신복	<i>Arothron mappa</i>

번호	한국명	학 명
21	별복	<i>Arothron firmamentum</i>
22	청복	<i>Canthigaster rivulata</i>
23	신선복	<i>Pleuranacanthus sceleratus</i>
24	꺼끌복	<i>Arothron stellatus</i>
25	강립복	<i>Chilomycterus affinis</i>
26	부채복	<i>Triodon macropterus</i>
27	육각복	<i>Kentrocapros aculeatus</i>
28	거북복	<i>Ostracion cubicus</i>
29	금강복	<i>Lactoris cornutus</i>
30	사닥다리복	<i>Lactoria diaphanus</i>
31	줄무늬복	<i>Lactoria fornasini</i>
32	가시복	<i>Diodon holocanthus</i>
33	브리커가시복	<i>Diodon liturosus</i>
34	쥐복	<i>Diodon hystrix</i>
35	개복치	<i>Mola mola</i>
36	별집무늬복	<i>Tetrosomus concatenatus</i>
37	반도복	<i>Canthigaster valentini</i>
38	쌍별복	<i>Fugu bimaculatus</i>
39	등푸른복	<i>Lagocephalus lagocephalus oceanicus</i>
40	칠보복	<i>Amblyrhynchotes hypselogeneion</i>
41	황점복	<i>Fugu alboplumbeus</i>
42	벌레복	<i>Fugu exascurus</i>
43	오끼나와복	<i>Chelonodon patoca</i>
44	잔물결복	<i>Arothron hispidus</i>
45	검은점복	<i>Tetraodon nigropunctus</i>
46	흰그물복	<i>Tetraodon alboreticulatus</i>
47	창개치복	<i>Masturus lancealatus</i>
48	썩기복	<i>Ranzania laevis</i>

4. 복어 독의 성분 및 분포

1) 복어 독의 성분

TTX는 복어중독의 원인물질로 알려져 있으며, 그 특이한 생리활성 때문에 생리학, 약리학, 분자생물학의 분야에서 광범위하게 연구되고 있다¹⁾.

복어 독의 화학적 구조에 대한 연구는 Remy와 Takahara와 Inoke 및 Tahara가 독소의 분리 및 그 성분 연구를 시도한 이래 많은 연구자들에 의하여 수행되어 왔으며, 복어독인 TTX는 $C_{11}H_{17}N_3O_8$ 의 화학식을 가지며, 분자량은 319로서 hermiacetal 환을 가지고 있는 amino perhydroquinazolin-2-one 화합물임이 발표되었다⁵⁾.(Fig.1)

분자는 양전하된 Guanidinium group과 부가적으로 융화된 ring system을 가진 Pyrimidine ring으로 구성되어 있다.(Fig.2)

Guanidinium group은 결과적인 양이온이 공명적으로 안정화되어 있으며, Pyrimidine ring은 부가적인 ring system으로 모두 5개이고, 수산기 그룹이 포함되어 있으며, 이 수산기 그룹은 수성 경계면에서 TTX-sodium channel binding complex을 안정화하는데 도움을 준다. TTX-Na channel binding site는 매우 단단하고($K_d=10^{-10}$ nM), TTX는 수산화된 sodium 양이온과 닮아서, Na^+ -channel peptide complex의 입구로 들어가서 peptide glutamate side group과 결합한다.

결합후 1/2초에 peptide가 더 단단하게 결합한다. 복합체(complex)가 확실히 변화된

후, TTX는 Na^+ -gate channel의 입구를 더 강하게 부착시킨다.

Fig.1 The Structural Formula of Tetrodotoxin (TTX)

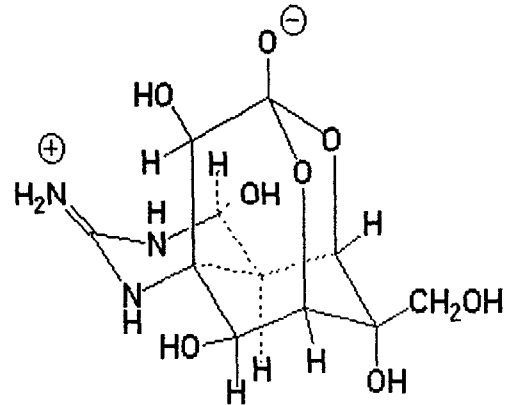
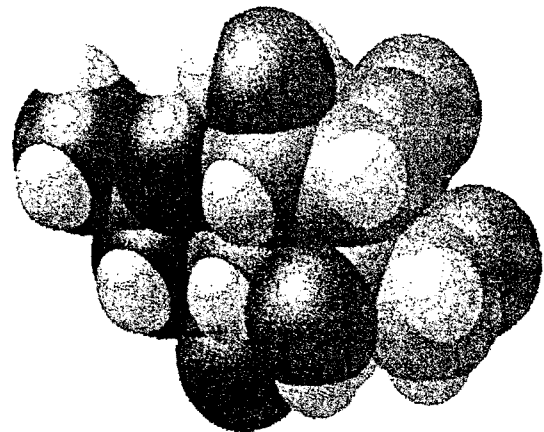


Fig.2 The Geometrical Structural Formula of Tetrodotoxin(TTX)



2) 복어 독의 분포

TTX는 오랫동안 복어에 한정되어 있는

리포니아 도롱뇽의 독(tarichatoxin)이 TTX라는 것이 밝혀지면서 그 후 어류, *Atelopus* 속의 개구리, 문어, 자연산 소라 고둥과 같은 패류, 불가사리, 게, 갑각류, 벌레, 세균의 일종에서도 TTX가 있다고 밝혀졌다.

Atelopus 속 개구리의 알에는 TTX 유사 chiriquitoxin(CTX)도 함유되어 있다. 오스트레일리아 연안에서 보이는 문어 중독도 TTX중독이다. 이것은 20g전후의 작은 문어로, 후타액선에서 TTX가 함유되어 있어 아이들이 손에 올려놓고 장난하다가 찢리거나 하면 치명적 중독을 일으킨다. 캘리포니아 도롱뇽은 피부에 TTX를 지니고 있어 위스키와 함께 도롱뇽을 먹고 중독사한 예가 보고되어 있다.⁴⁾

또한 복어 독의 독화 기구에 대하여는 복어 자신이 자체적으로 독을 생성한다는 내인설과, 복어를 비롯한 다양한 해양생물의 장내세균으로부터 TTX 생산능력이 확인되어 이런 해양 세균이 만든 독성분이 축적되거나 먹이 사슬을 통하여 축적된다는 외인설이 있으나, 아직도 논의의 여지가 남아 있다. 그러나, Noguchi 등¹⁴⁾이 게의 장내세균으로부터 우수 균주를 분리 배양하여 TTX 생성유무를 분석하여 TTX의 기원이 일부의 세균에 의해 생성된다고 발표한 이래, *Fugu vermicularis vermicularis*, *Astropecten polyacanthus*, *Octopus maculosus*, *Carcinoscorpius rotundicauda*, *Xanthin crab Atergatis floridus* 내장 등의

세균을 대상으로 하여 연구한 결과 *Vibrio alginolyticus*에서 TTX 및 anhydro TTX 생산능력이 인정되었다.¹⁵⁾

또한, 최근연구에 의해서 *Vibrio sp.* 뿐만 아니라, the family *Virionaceae*, *Pseudomonas sp.*, *Photobacterium phosphoreum* 균등을 포함한 몇몇 Bacterial species 등에서도 생산됨이 보고되었다.³⁸⁾

복어의 중독을 생각할 때에 중요한 것은 개체, 지역, 계절, 종류, 조직에 따라서 복어의 독성이 크게 달라진다는 점이다. 현재까지 20종 이상의 유독 복어가 알려져 있고, 무독성 내지는 독성이 매우 약한 복어도 있다.

복어의 부위에 따른 독성의 차이는 일반적으로 난소, 간장이 매우 높고 그 다음으로 장, 피부이다. 독성이 센 복어의 경우는 난소 5g정도라도 치명적인 영향을 줄 수 있다.

5. 복어 독의 생리활성

복어 독은 1909년 田原에 의하여 TTX로 명명되었으며, 그 성상은 약염기성 물질로서 물과 유기용매(벤젠, 알콜 등)에는 녹지 않고, 산(초산, 염산 등)에 녹는다. 그리고 60% ethanol에 약간 녹는다.

220℃ 이상에서 흑색으로 변하고, 알칼리성에는 불안정하여 4% NaOH 용액에서 4분 정도면 모두 무독화 된다. 알칼리에 의하여 가수분해되면 2-amino-6-hydroxy-quinoline을 생성한다.

일광이나 열에 대하여는 中性 또는 유기산 산성에서 상당히 안전하나, 알칼리성에서는 빨리 독성이 소실된다. 용점이나 특이적인 자외·적외부 흡수과장이 없다.²⁾

TTX는 비펩타이드성의 신경독으로, 독성 발현에 필요한 기능기의 결정과 작용기전은 Saxitoxin(STX)과 비교되면서 연구가 진행되어 왔다. 마우스에서의 반수치사량(LD₅₀)은 TTX가 8.7 μ g/kg, Saxitoxin(STX)가 10 μ g/kg이다.^{4),11)}

TTX에 관한 약리학적인 연구 결과들은 주로 신경 근육계에 관한 것이 대부분을 차지하고 있다. 그 대표적인 예로서 TTX가 극히 저농도에서 Na⁺ 이온 활성화 기구를 선택적으로 저해함으로써 Na⁺ 이온의 세포내 유입을 방해함으로써 결과적으로는 신경을 마비시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 Na⁺ ion channel은 분자량 200~300 kDa의 단백질 분자라고 한다.^{4),11)}

또한, Na⁺이온이 통과하는 Na channel의 gate가 막의 내측에 존재하지 않고 막의 외측에 있다는 것을 증명하였다.¹⁶⁾

척수후각세포의 시냅스 활동에서 TTX를 추가하였을 때 전류가 완전히 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

Na⁺ channel만을 차단하는 것이 이들 독소의 특징이고, 신경간의 자극이 전도되지 않게 하며, 횡문근과 호흡근을 마비시켜 호흡을 정지시켜 죽게 하는 강력한 신경독이다.

그러나, 평활근의 흥분에 대한 영향이 없

고, 다른 유사작용은 없기 때문에 Na⁺ channel의 막 표면의 밀도와 수, K채널과의 위치관계 등을 해명하는 데도 이용하고 있다.^{4),14),17)}

신경 통로 중에는 TTX-저항성 Na⁺통로와 TTX-민감성 Na⁺통로가 있다. 또한 여기에 흐르는 전류를 TTX-저항성 Na⁺전류와 TTX-민감성 Na⁺전류라 한다. TTX-저항성 Na⁺통로는 TTX 존재 하에서도 완전히 차단되지 않고 전류가 흐른다. 이는 동통의 전달에 중요한 통로이다.

일반적으로 TTX-민감성 Na⁺전류는 주로 직경이 큰 세포에서 기록되었고, TTX-저항성 Na⁺전류는 직경이 작은 세포에서 기록되었다. 이와 같이 TTX-저항성 Na⁺통로가 주로 C-type의 구심섬유를 구성하는 직경이 작은 척수후근신경절 뉴론에 존재하는 것으로 받아들여지고 있으나 TTX-저항성 Na⁺통로가 작은 직경의 신경세포들에만 존재하는가에 관해서는 이견이 많다.

TTX-저항성 Na⁺통로가 느린 동통을 전달하는 C-neuron에 주로 기록되기 때문에 TTX-저항성 Na⁺전류가 느린 동통의 전달 기전에 관여한다고 볼 수 있다.^{18),19)}

Bradykinin은 TTX-저항성 Na⁺전류의 발현이 현저한 C-neuron에 일차적으로 영향을 주며, TTX-저항성 Na⁺전도도를 선택적으로 증가시킨다. Prostaglandin E₂(이하 PGE₂)는 흰쥐의 척수후근 신경절 뉴론에서 TTX-저항성 Na⁺전류를 조절하는 것으로 알려져 있으며, TTX-민감성 Na⁺전류는

PGE₂에 의하여 영향을 받지 않지만 TTX-저항성 Na⁺전류는 PGE₂에 의하여 증가되어, 전도도-전압곡선과 비활성화 곡선을 과분극 방향으로 이동시키는 효과를 보인다. 이러한 PGE₂의 TTX-저항성 Na⁺전류에 대한 조절효과는 cyclic AMP-protein kinase A cascade를 통해 일어나는 것으로 알려져 있다.

TTX-저항성 Na⁺전류는 serotonin이나 adenosine의 염증성 매개 물질에 의하여 증가되는 것으로 알려져 있으며, 세포 외에 K⁺이 고농도일 때 TTX에 민감한 신호를 중추로 전달하지 않지만 TTX에 저항성을 보이는 Na⁺전도도가 선택적으로 활성화된다고 보고된 바 있다.

이상으로 염증 과정시 생성된 물질에 의하여 동통 전달신경이 활성화되거나 감각되는 기전에서 TTX-저항성 Na⁺전류가 Ca²⁺전류의 활성화, K⁺전류의 억제 등과 함께 중심적 역할을 하고 있음을 알 수 있다.^{18),19)}

6. 복어의 毒量 및 毒力

1) 복어의 毒量

복어 독의 측정에는 쥐(mouse)에 의한 생물 시험법을 사용하고 있다. 예전에는 사망한 쥐의 체중 1g당 독량을 1MU(mouse unit)라 하였으나, 현재는 용량일치 치사곡선을 사용하여 독을 정량하는 방법이 사용되고 있는데 체중 20g의 쥐를 30분에 사망시키는 독량을 1MU라고 하며, 시료(臟器)

1g당의 독량을 가지고서 毒力(MU/g)이라고 한다.(이하의 MU는 새로운 단위를 사용한다.)

사람의 최소 치사량은 10,000MU라고 추정하고 있다.

이에 의하면 1g당의 독량이 1,000MU인 장기가 있다면 10g을 먹으면 죽게 된다. 복어에 의한 식중독은 먹은 장기의 독의 강도, 결국 毒力(MU/g)과 장기의 중량(g)에 의하여 결정된다.

$$* \text{毒力(MU/g)} \times \text{장기의 중량(g)} = \text{毒量(MU)}$$

복어 1마리 분의 독량에 의하여 최대로 얼마의 인명을 잃을 수 있는 가는 다음 표(Table 2)에 표시한 바와 같으며,²⁾ 졸복, 흰점복, 매리복, 눈불개복 등은 자주복, 검복에 비하여 일반적으로 간장 등의 독력은 강하지만 중량이 적기 때문에 잃게 되는 인명수는 적다.

복어 독에 의하여 중독사하는가 어떤가는 毒量의 문제인데, 毒力이 약한 경우에도 대량으로 먹으면 중독을 일으키게 된다. 근육에 弱毒이 있는 매리복 등은 한사람이 1kg 이상 먹으면 위험하다는 것은 말할 나위도 없다. 그러나, 보통 이와 같이 먹는 일은 생각할 수 없기 때문에 식용으로 할 수 있다. 또한, 중독(치사)량은 먹는 사람의 체중 등에 따라서 다르다.

예를 들면, 체중이 가벼운 어린이는 어른보다 적은 양을 먹어도 중독 된다.

Table 2. The Mouse Unit(MU) of each Puffer fishes

	卵巢	肝臟	最大全毒量		卵巢	肝臟	最大全毒量
검복	5	32	33	매리복	3	1	4
자주복	12	10	13	까치복	4	2	9
줄복	2	11	11	눈불개복	2	0	3
흰점복	2	7	7				

註.1. 最大全毒量은 복어 1마리의 난소와 간장의 합계 독량으로 죽일 수 있는 사람의 수이다

2. 난소 및 간장은 동일 개체의 것이 아니다.

복어의 중독에 대하여 그 특징을 요약하면 다음과 같다.

- (1) 복어의 종류에 따라서 독성이 다르다.
- (2) 장기의 종류에 따라서 독성이 다르다.
- (3) 동일 종, 동일 장기라 하더라도 개체에 따라서 독성이 뚜렷이 다르다.
- (4) 유독한 장기는 계절에 관계없이 유독하다.
- (5) 어획해역에 따라서 毒性이 다른 경우도 있기(예를 들면, 이와데현 오쓰끼라이만, 가마이시만, 미야기현 오가쓰만의 흰점복 등) 때문에 주의해야 한다.
- (6) 속설에 「수컷의 생식선(정소)은 무독하므로 수컷의 간장은 무독」 하다는 설이 있으나 이것은 잘못된 것이다.

2) 복어의 毒力²⁰⁾

TTX의 독성과 각종 천연 독소와의 독성을 비교하여 보면, 마비성 패류독의 대표적 성분인 saxitoxin(STX)과 gonyautoxin-2에 필적하고, TTX은 비독성이 5,000~6,000

MU/mg이며, NaCN의 약 1,000배에 달한다고 한다. 비독성이란 독을 가장 고단위로 순수하게 정제하였을 때의 단위 중량당 독성을 말한다. (Table 3, 4)

7. 복어 독 중독의 증상 및 경과 그리고, 치료방법

1) 복어 독 중독의 증상 및 경과

복어 독 중독증상은 다음과 같다.^{2),3)}

제 1단계 : 초기

중독의 초기단계로서 가장 중요한 발생증상은 입술 및 혀끝에 가벼운 마비 현상이 나타나는데, 먹은 후 20분부터 늦어도 3시간까지는 나타난다.

다음에는 손끝이 마비되며 이때는 두통, 복통을 느낄 수 있다. 歩行에는 아직 부자유스러운 감이 없으나 약간 비틀거리게 된다. 심한 구토가 뒤따르지만 구토가 전혀 없는 경우도 있다.

Table 3. The toxic power of the inner parts per the kinds of Putter fish²⁾

한국명	학명	卵巢	牽丸	肝腸	皮	腸	肉	血液
복섬	<i>Fugu niphobles</i>	●	○	●	◎	●	○	
흰점복	<i>Fugu poecilontus</i>	●	◎	●	◎	◎	○	
줄복	<i>Fugu pardalis</i>	●	○	●	◎	◎	○	○
매리복	<i>Fugu Vermicularis bermicularis</i>	●	○	●	◎	◎	○	
검복	<i>Fugu vermicularis porphyreus</i>	●	○	●	◎	◎	○	
황복	<i>Fugu ocellatus obscurus</i>	●	○	◎	◎	◎	○	
눈불개복	<i>Fugu chrysops</i>	◎	○	◎	◎	○	○	○
자주복	<i>Fugu rubripes rubripes</i>	◎	○	◎	○	○	○	○
까치복	<i>Fugu xanthopterus</i>	◎	○	◎	○	○	○	
까칠복	<i>Fugu stictonotus</i>	◎	○	◎	○	○	○	
금밀복	<i>Lagocephalus laevigatus inermis</i>	○	○	◎	○	○	○	
검은밀복	<i>Lagocephalus gloveri</i>	○	○	○	○	○	○	
가죽복		○	○	○	○	○	○	
청복	<i>Canthigaster rivulatus</i>	○	++	○	◎	○	○	
가시복	<i>Diodon holacanthus Linne</i>	○	++	○	○	○	○	
강담복	<i>Chilomycterus affinis Gunther</i>	○	++	○	○	○	○	
거북복	<i>Ostracion tuberculatus Linne</i>	○	○	○	○	○	○	
사닥다리복	<i>Lactoria diaphanus</i>	○	○	○	○	○	○	
육각복	<i>Kentrocapros aculeatus</i>	○	○	○	○	○	○	

註 : ●(猛毒) : 10g이하로서 致死的이다
 ◎(强毒) : 10g이하로서는 致死的이 아니다.
 ○(弱毒) : 100g이하로서는 致死的이 아니다.
 ○(無毒) : 1000g이하로서는 致死的이 아니다.

Table 4. The Frequency of the toxic power²⁾

種類	季節 臟器	無卵期 (7~11月)				抱卵期 (12~4月)				産卵期 (5~6月)			
		卵巢	精巢	肝臟	皮	卵巢	精巢	肝臟	皮	卵巢	精巢	肝臟	皮
복섬		100	75	100	95	-	-	-	-	-	-	-	-
흰점복		86	0	46	30	67	33	71	81	-	-	-	-
줄복		-	-	-	-	82	20	74	44	75	25	36	41
매리복		50	0	18	45	89	0	54	88	100	0	62	88
검복		0	0	0	50	78	0	36	88	100	0	62	88
황복		100	0	30	89	67	0	29	0	78	0	24	0
눈불개복		-	-	-	-	-	-	-	-	83	0	42	42
자주복		6	0	9	0	80	0	44	0	46	0	38	0
까치복		-	-	-	-	86	0	60	0	-	-	-	-
까칠복		-	-	-	-	75	0	0	10	0	0	0	8
금밀복		-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	4	0
밀복		0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

註 : $\frac{\text{검사個體중의有毒個體數}}{\text{檢査檢體數}}$

제 2단계 : 불안전 운동마비
 구토 후 곧 운동불능이 되고, 앉아 있기가 곤란하여 눕게 된다.
 지각마비, 언어장애도 현저하며, 호흡곤란을 느낄 수 있다.

제 3단계 : 완전 운동 마비
 온몸에 완전한 운동마비가 나타나고 골격근은 완전히 이완되어 온몸이 비단처럼 되고, 손끝도 움직일 수가 없게 된다.
 발성은 할 수 있으나, 말이 되지 않아서 자신의 의사를 다른 사람에게 전할 수가 없다. 혈압이 현저하게 하강하고 호흡이 곤란하며, 이어서 의식이 혼탁하게 된다.

제 4단계 : 의식소실
 의식은 죽기 직전까지 명료하다. 의식이 소실된 후 곧 호흡이 정지된다.
 복어에 의한 중독의 경과는 굉장히 빠르며 치사시간이 가장 짧은 것은 먹은 후 1시간 반, 가장 긴 것은 약 8시간정도이며, 4~6시간이 가장 많다. (Table 5)

有毒 복어를 섭취한 사람의 중독 증상에 관해서는 1937년부터 4년간에 걸쳐 138명의 중독환자에 대하여 조사한 후꾸다의 보고가 있다.²⁾

TTX의 소화관으로부터의 흡수는 빠르고, 증상은 식후 30분에서 4시간 30분 사이에 나타난다. 3시간까지는 증상이 나타나는 경우가 대부분이다. 사망은 반수가 4시간 이내, 빠른 경우는 1시간 반 전후였고, 8시간 이후에 사망한 경우는 없다.

쉽게 회복되는 경우는 12시간 정도에 증상이 완전히 없어진다. 드물게 마비가 남지만, 수일 이내에 후유증이 나타나지 않으면 완전히 낫는다.

밤늦게 저녁식사로 복어를 먹은 경우는 한밤중에 생사가 결정되며, 사망하지 않은 경우에는 다음날 아침에 아무 일도 없었던 것처럼 자연스러운데, 이러한 특징들이 후꾸다의 보고에서 보여지는 복어 중독의 자연경과이다.²⁾

그러나, 최근 20년 동안 인공호흡기를 사용하여 장기간의 호흡관리와 순환관리가

Table 5. The Symptom of the toxication of Puffer fish⁴⁾

제1도	입술과 혀의 감각둔화, 때로는 구토
제2도	감각둔화가 진행, 수지, 상하지의 운동마비
제3도	운동이 전혀 불가능하고 골격근은 이완됨. 목소리는 내지만 말은 안됨, 연하곤란 호흡곤란, 청색증, 혈압저하가 있지만 의식은 명료
제4도	의식혼탁, 호흡정지초래, 혈압은 떨어지지만 맥박수는 정상인 경우가 많다

진보되면서 복어 중독의 임상적 경과가 크게 바뀌었고, 이전에는 몰랐던 것들이 밝혀지게 되었다.

그 첫 번째로 복어의 간을 다른 물고기의 간으로 오인, 맛이 좋아서 대량으로 먹고 동공산대, 고정, 대광반사의 소실, 통증자극에 대한 무반응을 보이는 “완전한 혼수상태”가 70시간 지속된 후에 안검반사가 나타나기 시작하여 20일간에 걸친 인공호흡 후 완전히 회복된 증례가 보고되는 등 복어중독은 인공호흡기로 도움을 받을 수 있다는 것이 실증되었다.

두 번째는 중증의 복어중독으로 인공호흡을 시행 받는 동안 환자가 “완전한 혼수상태”처럼 보이면서 의식이 있어서 다른 사람이 하는 이야기를 들을 수 있었다고 한다. 또한 동공이 완전히 산대되어 대광반사가 없음에도 불구하고 눈으로 볼 수도 있었다고 한다.

따라서, 눈이 보이고 귀가 들려도 복어중독의 경우에서처럼 심장 이외에는 움직일 수 있는 것이 없으면 환자는 자극에 대한 반응이 없기 때문에 현재의 판정법으로 “심혼수”라고 할 수밖에 없다.

치료를 함에 있어서 뿐만 아니라 가족들로서도 충분히 주의를 해야 하는 점이다.⁴⁾

또한, TTX 중독시 말초신경전도가 지연, 감소되었으나, 신경학적 후유증 없이 임상 증상이 개선되었다는 보고가 있기도 했다.²¹⁾

이것은 TTX중독이 가역적이고, 기능적

인 신경장애를 암시하는 것이다.

일부 환자에서 심장 전도 계통의 변화(방실블록)가 나타나고, 증상이 중한 환자는 3도 방실 블록을 일으켜 죽음에 이른다.¹⁷⁾

2) 복어 독 중독의 처치방법

현재까지 복어중독에 대하여 확립된 치료 방법은 없으나, 조사한 바에 의하면 다음과 같은 조치를 취하면 중독의 증상을 감소시키고, 유효하다고 한다.^{2),4)}

(1) 입술이 마비되는 등 자각증상이 나타나 중독되었다고 생각될 때는 즉시 의사에게 연락함과 동시에 응급조치로 구토 및 배뇨를 시켜서 체내에 있는 독소를 배제하도록 노력한다.

즉, 구토가 자연적으로 발생되지만 그때까지 기다리지 말고 적극적으로 구토를 유발시킨다. 또한 토물에 TTX가 섞여 있을 수 있으므로 구강, 비강을 깨끗이 하도록 한다.

TTX는 알칼리용액 중에서 분해가 쉬워지지만, 20%정도의 탄산수소나트륨액(중조액)에서는 분해되지 않기 때문에 위장의 세척액에 무리해서 중조수를 사용할 필요는 없다.

Cysteine도 TTX를 분해하지만 치료적 효과는 확실하지 않다.

(2) 수분공급을 하고, 위장세척을 하며, 활성탄을 사용한다.³⁾

(3) 사망은 호흡정지에 의한 질식에 있기 때문이고, 게다가 진행이 빠르며, 회복 후에는 후유증을 전혀 남기지 않는 사실로부터 인공호흡 등의 호흡관리를 조기에 적절하게 시작하면 구명이 가능하다고 할 수 있다.

혈압저하에 대하여는 도파민이 효과적이다. 분당 1~5 μ g/kg를 정맥주입하고, 필요에 따라 200 μ g/kg까지 증량한다.

(4) 체온저하가 발생하는 경우가 있으므로 보온에도 유의한다.

(5) TTX중독의 근마비에 대해서는 항콜린에스테라제가 효과적이라는 보고도 있다.

이유는 충분히 설명되지 않고 있지만, 항콜린에스테라제의 투여로 조기 혹은 회복기에 효과를 기대해 볼 수는 있다. 이때 네오스티그민을 정주하기전에 에드로포니움 10mg을 시험적으로 정맥주입해 보고 효과가 있으면 네오스티그민을 정맥주입 한다.

(6) TTX 중독시에는 종종 서맥을 동반하므로 항콜린에스테라제 투여 전에 atropin 0.5mg정도를 정맥주입해 놓는 것이 좋다.

(7) 즉시 위 세척, 최토, 사하, 수액, 전해질 이상과 산 중독의 교정을 진행하고 필요시에는 산소 흡입을 한다. 민간에서는 신선한 橄欖, 신선한 蘆根 각 4兩을 찌어서 그 즙을 복용한다.¹⁷⁾

8. 복어 독의 치료 응용

1) 저혈압 마취시에, 특히 두 개강 내에 종양이 있을 때는 혈압저하에 동반된 뇌압 상승을 보이는 경우가 있다.

뇌압 상승은 뇌환류압의 저하와 뇌허혈을 초래한다. 그러나, 동물실험결과 TTX에 의한 혈압저하는 뇌압 상승을 동반하지 않는 것으로 밝혀짐으로써 향후에 저혈압마취에 의 응용이 기대되고 있다.⁴⁾

2) TTX는 체온조절중추의 설정점을 낮추어 체온을 저하시키기 때문에 체온 저하시에 어지러움증을 동반하지 않는다. 이러한 사실로부터 저체온법에의 적용도 기대되고 있다.⁴⁾

3) TTX의 신경차단 작용은 저농도의 리도카인보다 10배까지 증강된다. 리도카인의 마취작용 또한 저농도의 TTX에 의해 증강된다. STX와 리도카인의 병용시에도 동일한 현상이 나타난다. 이러한 사실로부터 TTX가 새로운 국소마취제 개발의 출발점이 될 가능성도 있다.⁴⁾

또한, 10mM의 TTX를 rabbit의 결막낭에 주사하여 rabbit의 각막에 8시간동안 지속적으로 작용하는 국소 마취의 효과가 있고, 이때 TTX의 독성증상이 나타나지 않은 것으로 보고되었다.²²⁾

Excimer Laser Keratectomy 후에 손상 받은 각막의 통증에 지속적으로 작용하여

비독성 국소마취제의 효과가 있는 것으로 보고되었다.²³⁾

1 μ M의 TTX은 모양체신경의 전기적 자극으로 유발된 신경흥분을 차단한다. 하지만 3종류의 수용체에 TTX가 존재하더라도 신경흥분이 지속적인 TTX-resistant impulse가 있었다.

빛과 kainic acid, 그리고 TTX는 조류의 망막절세포(avian retinal ganglion cells)와 피각목표(tectal target)를 발전시키는 brain-derived neurotrophic factor의 발현을 조절하는데, 빛과 kainic acid는 brain-derived neurotrophic factor인 messenger RNA의 증가를 유도하고, TTX은 차단한다.²⁴⁾

4) TTX는 신경차단의 작용으로 대장의 수축운동을 소실시킨다. 체외대장표본기법을 이용하여 대장을 분리하고 TTX을 투여한 결과 대장의 수축운동이 소실되었고, substance P에 의해서 대장의 수축운동이 회복되는 것을 관찰할 수 있었다.²⁵⁾

5) Guinea-pig ileum의 myenteric S neuron의 action potential과 연관된 calcium transients는 TTX에 의해서 차단되며, myenteric S neuron의 afterhyper-polarization을 억제한다고 보고되었다.²⁶⁾

6) Na⁺ channel 만을 차단하는 것이 이들 독소의 특징이고, 다른 유사작용은 없기 때

문에 Na⁺ channel에서 막 표면의 밀도와 수, K⁺ channel과의 위치관계 등을 해명하는 신경생리학의 연구시약으로 이용하고 있다.^{4),14),16)}

7) 시험관내 실험에서 산소와 포도당의 결핍으로 뇌허혈을 유발하는 기전에 관여하는 신경전달물질인 (3H)norepinephrine의 방출을 1mM의 TTX (TTX)의 투여로 감소시켰다.²⁷⁾

그리고, 인공적인 뇌척수액에서 산소와 포도당의 결핍은 (3H) γ -aminobutyric acid(GABA)의 방출로 유발되는데, 백서의 대뇌피질절편에서 유발된 (3H)GABA의 방출을 1 μ M의 TTX의 투여로 감소되었다.²⁸⁾ 또한, 인공적으로 뇌척수액에서 분리하여 산소와 포도당의 결핍으로 뇌허혈을 발생하는 (3H)Acetylcholine의 유리상태가 TTX로 감소되었다.²⁹⁾

8) 외상 후에 간질발작을 예방하는 작용과 손상된 대뇌피질의 회복작용이 있다. 그러나, 외상 후 간질발작을 너무 지연시켜서 치료하면 간질발작에 효과가 없고, 세포회복은 불가역적이 된다. 그러므로, 결정적인 치료기간에 TTX 치료를 해야한다고 보고하였다.³⁰⁾

9) TTX는 쥐의 해마에서 Acetylcholine의 방출에 중요한 역할을 하는 Protein Kinase C(PKC)의 선택적 Activator인 4 β -phorbol

12,13-dibutyrate(PDB)의 효능을 억제한다고 하였다.³¹⁾

10) Grayanotoxin I와 veratrine으로 야기된 오징어의 신경섬유의 schwann cell의 재분극을 TTX는 역전시킬 수 있다고 보고하였다.³²⁾

11) 흑질세망부에서 10 μ M TTX의 적용은 강력한 행동 활동을 유발하는데, 이것은 TTX이 운동시상으로 억제적 흑질 출력신호를 보내는 것을 차단하는 것으로 보여진다. 흑질세망부에서 10 μ M TTX의 국소 관류의 신경화학적 결과는 동일양측 배외측 선조체에서 길항적인 striatal dopamin-glutamate의 상호작용의 강한 증거이고, 이것은 흑질의 GABA성의 투사뉴런을 목표로 하고 있으며, 국소운동 활동에 중요한 역할을 한다고 보고하였다.³³⁾

12) 골격근이완제의 성분으로서 사용되고 있으며, 진통제로서 신경통, 류머티즘, 관절염 등에 사용된다.⁴⁾

13) 김³⁴⁾은 폐결핵이나 폐암에 복어알을 생강법제하여 사용하면 유효하다고 하였다. 법제방법은 술에 생강을 1寸이상 두껍게 깔고 그 위에 복어알을 고르게 깔아 놓는다. 가열하여 생강이 1/3 이상 타도록 찐 다음 복어알을 건어 낸다. 이 과정을 세 번 이상 반복하여 복용하면 폐암이나 폐결핵

의 치료에 효과가 있다. 또한 7회 이상 법제하여 복용하면 건강유지에도 도움이 된다고 하였다.

9. 복어의 약용에 대한 본초학적 고찰

복어에 대해서는 약 2000년 전에 산과 바다의 동·식물을 기술한 중국의 [山海經], 그리고 중국 고대부터 漢代까지의 迷信歷史를 쓴 [論衡]에 언급된 이래로 여러 문헌에서 보고되고 있으며, 복어표기는 河豚이 외에 肺魚, 鮭豚魚, 鰐鰓, 海牛, 噴魚, 吹吐魚, 氣包魚, 毬魚, 班魚, 魴鱖, 氣泡魚, 鮎, 鰻 등이 있다.²⁾

來源, 原動物, 採集, 成分, 性味, 歸經, 藥效 및 主治를 간단히 정리하면 다음과 같다.

1) 河豚¹⁷⁾

[來源] 鮫科 물고기 弓班東方鮫, 蟲紋東方鮫, 暗色東方鮫의 고기이다.

[原動物] ① 弓班東方鮫 *Fugu ocellatus* (Osbeck) 복어과 중에서 흔한 종류이며, 내장과 혈액에 맹독이 있다. 대부분 물의 중하층에서 서식하며 적을 만나면 복부가 팽창하여 구형을 이룬다. 보통 새우, 게, 말뚝조개, 유어, 유충, 실 모양 해조 등을 먹는다. 산란기는 4~6월이다. 중국의 연해 및 珠江, 長江 등 하천의 하류에 분포한다.

② 蟲紋東方鮫 *Fugu vermicularis* (Temminck & schlegel) 주요한 특징으로 배부 측면에 크기가 같지 않은 백반이 많

이 있고, 일부는 벌레 무늬가 있다. 중국 연해에 분포한다.

③ 暗色東方魷 Fugu obscurus (Abe)

주요한 특징으로 배부 측면에 어두운 색깔의 가로무늬가 5~6개 있고, 가로무늬는 보통 작은 백반을 갖고 있다. 중국의 東海 및 黃海에 분포한다.

이상 동물의 안구(河豚目), 알(河豚子), 어간유(河豚肝油)도 약용한다.

[採集] 연해 지역에서는 일년 내내 채집할 수 있다. 내륙 지방에서는 주로 봄부터 가을에 채집한다. 끓여 먹거나 소금에 절여 말린다. 끓여 먹을 때 내장, 생식선, 두 눈을 제거하고 혈액도 씻어 버리며 표면의 점액을 긁어 버리고 외피도 벗겨 버리며 또 상당히 오랫동안 푹 끓여 중독을 방지해야 한다.

[成分] 河豚의 고기는 100g당 수분 79.8g, 조단백질 18.8g, 조지방 0.26g, 회분 1.2g을 함유한다. 또, Vitamin B1 20 μg, vitamin B2 100 μg을 함유한다. 河豚의 독성물질은 TTX, tetrodonic acid 등이다. 河豚의 종류는 매우 많지만 대부분 체내에 유독 성분이 일정하지 않게 함유되어 있으며 독이 없는 것은 매우 적다.

종류와 장기가 다르면 독성 강도에도 차이가 있지만 독소는 난소와 간장에 가장 많고, 장과 피부가 그 다음이며, 고기에는 거의 없으며 맹독이 있는 하간도 그 고기

에 함유되어 있는 독소는 매우 적다. 河豚의 산란기는 겨울부터 봄 사이이며 이 기간에 고기 맛이 가장 좋지만 체중의 독소는 가장 많다.

[性味] 甘 溫 有毒

[歸經] “入足厥陰經” [本草撮要]

[藥效와 主治]

“主補虛，去濕氣，理腰脚，去痔疾，殺蟲”

[開寶本草]

“去疔蟲，消腫” [本草蒙筌]

2) 河豚魚肝油

[來源] 河豚의 간장을 끓여 얻은 기름

[藥效와 效能] 림프선 결핵, 만성 피부 궤양을 치료한다.

[處方例] 환부가 이미 짓무른 림프선 결핵과 만성 피부 궤양이 치료 : 河豚肝 적량을 냄비에 넣어 90~120℃가량 가열하여 기름이 나오기 시작하면 계속 휘저어 섞는다. 그 지방유를 유리병에 넣어 48시간 두었다가 상층의 지방유를 취하여 기름 가제 조각을 만들어 고압 멸균한다. 쓸 때에 이 가제로 상처에 붙인다. 혹은 공동 흡인법에 쓰며 소독한 가제로 싸맨다. 1~2일 후에 바꾸어 준다.

3) 河豚子

[來源] 河豚의 알

[藥效와 主治] “治疥癬蟲瘡，用(河豚)子同蜈蚣燒研，香油生調搽之”³⁵⁾

[修治] 생강을 프라이팬에 1치 두께로 갈 수 있는 분량을 깨끗이 씻어 얇게 썬 후 프라이팬에 깔고 복어 알을 그 위에 펴고 뚜껑을 덮은 다음 불 위에 얹어 흠뻑 찌면 연기가 난다. 연기가 한참 난 뒤에 불에서 꺼내어 복어 알만 골라내고 생강을 버린다. 이렇게 모두 7번을 실시하면 완전히 除毒 된다³⁵⁾.

Ⅲ. 考 察

복어는 약 2000년전에 中國의 [山海經]이라는 책에 처음 언급된 이래로, 오랜 옛날부터 우리 식생활과 밀접한 관계를 가지고 있다. 그러나, 그 독성을 아주 독해서 복어(福魚)도 될 수 있고 독어(毒魚)도 될 수 있는 양극의 개념을 가지고 있다.

복어의 종류는 세계적으로는 약 100종류가 알려져 있으나 이 가운데 우리나라 및 일본 근해에 분포하고 있는 것은 약 38종류이다. 우리가 많이 접하는 것은 복어亞目 복어科에 속하는 자주복, 검자주복, 및 검복의 3종류이다²⁾

복어의 毒은 田原良純에 의하여 1909년에 복어의 난소에서 분리하여 TTX으로 命名되었다.¹¹⁾ 화학구조는 津田에 의하여 決定되어 1964년 4월에 교토에서 개최된 國際天然物化學會議에서 발표되었다.¹²⁾ 특히, 일본은 식생활이 어류를 위주로 하기 때문에 복어중독의 임상사례들²⁾이 많았고, 이로 인해서 연구가 먼저 이루어졌을 것이다.

복어 독인 TTX는 오랫동안 복어에 한정되어 있는 것으로 생각되어 왔다.

그러나, 1964년 캘리포니아 도롱뇽의 독(tarichatoxin)이 TTX라는 것이 밝혀지면서 그후 어류, Atelopus 속의 개구리, 문어, 자연산 소라 고동과 같은 패류, 불가사리, 게, 갑각류, 벌레, 세균의 일종에서도 TTX가 있다고 밝혀졌다.

이것은 복어 자체가 TTX를 생산하지 않는다는 의문이 제기 되었고, 위에 서술한 것 외에도 근거는 아래와 같다.

첫째, 복어가 먹이를 많이 잡는 여름에서 겨울에 걸쳐서 간장의 독력이 증가하는 등, 복어류의 TTX의 독량에는 현저한 개체차, 지역차, 계절적 차이가 있어 개체의 생리적 조건만으로는 설명하기 어렵다.⁴⁾

둘째, 복어 등의 경골어류, 도롱뇽이나 개구리 등의 양서류, 문어 등의 두족류나 나선형 패류 등 분류상 매우 넓은 범위의 생물에 TTX가 존재하므로 그 중의 특정한 종만이 TTX 생산 유전자를 갖고 있다고는 생각하기 어렵다.⁴⁾

셋째, 산호초에 생식하는 게는 사망률이 높은 식중독을 일으키지만, 그 독성분은 4~7월에는 TTX가 주이고, 9~12월에는 Saxitoxin(STX)이 주가 되어 계절에 따라 독성분이 변한다, 그리고, 양식복어는 무독성이거나 천연복어보다 독성이 약하고, 무독성의 양식복어에 유독성복어의 난소를 이식하면 毒化한다는 사실이 최근에 밝혀졌다.⁴⁾

그러므로, 자체 생산한다는 내인설보다는 장내 세균 등이 TTX를 생산한다는 외인설의 근거가 더 높다.

또한, *Vibrio* sp. 뿐만 아니라, the family *Virionaceae*, *Pseudomonas* sp., *Photobacterium phosphoreum* 균등을 포함한 몇몇 Bacterial species 등에서도 생산됨이 보고되었고, *Vibrio* sp. 등을 이용해서 순도 높은 TTX를 생산하는 방법도 연구된 바가 있다.^{14),15)} 이것은 곧 복어를 추출하지 않아도 균 배양을 통해서 대량생산이 가능하다.

복어 독인 TTX는 $C_{11}H_{17}N_3O_8$ 의 화학식을 가지며, 분자량은 319로서 hermiacetal환을 가지고 있는 amino perhydroquinazoline 화합물이다.¹²⁾

분자는 양전하된 Guanidinium group과 부가적으로 융화된 ring system을 가진 Pyrimidine ring으로 구성되어 있다.

Guanidinium group은 결과적인 양이온이 공명적으로 안정화되어있으며, Pyrimidine ring은 부가적인 ring system으로 모두 5개이고, 수산기 그룹이 포함되어 있으며, 이 수산기 그룹은 수성 경계면에서 TTX-sodium channel binding complex을 안정화하는데 도움을 준다. TTX-Na channel binding site는 매우 단단하고($K_d=10^{-10}$ nM), TTX는 수산화된 sodium 양이온과 닮아서, Na^+ -channel peptide complex의 입구로 들어가서 peptide glutamate side group과 결합한다. 결합 후 1/2초에 peptide가 더 단단하게 결합한다. 복합체(complex)가 확실

히 변화된 후, TTX는 Na^+ -gate channel의 입구를 더 강하게 부착시킨다.

그러므로, 극히 저농도에서 Na^+ 이온 활성화 기구를 선택적으로 저해함으로써 Na^+ 이온의 세포내 유입을 방해한다. 따라서 신경을 마비시키는 강력한 신경전달 차단제 역할을 하며, 심하면 횡문근과 호흡근을 마비시켜 호흡을 정지시켜 사망케 한다.^{4),14)}

신경전달을 차단하는 작용은 동통을 전달하는 기능을 막을 수 있다. 이것에 관하여도 많은 연구가 있었는데, 가장 중점을 두고 있는 것이 TTX-저항성 소듐 통로(TTX-resistance sodium channel)이다. 보통 TTX의 존재하에서는 신경계가 마비되어, 동통전달이 안되는데 (예, TTX-sensitive sodium channel), TTX-저항성 소듐 통로는 어느 정도 신경전달을 하는 저항성을 가진 통로이다. 이것은 동통전달에 중요한 통로로 알려져 있다. 이 통로는 주로 C-type의 구심섬유를 구성하는 직경이 작은 척수후근 신경절 뉴론에 존재하며, C-type의 구심섬유가 느린 동통을 전달하기 때문에 TTX-저항성 소듐 전류가 느린 동통의 전달기전에 관여한다고 볼 수 있다.^{18),19)}

또한, 염증 과정시 생성된 물질에 의하여 동통 전달 신경이 활성화되거나 감각되는 기전에서 TTX-저항성 Na^+ 전류가 Ca^{2+} 전류의 활성화, K^+ 전류의 억제 등과 함께 중심적 역할을 하고 있어서, 병소에 염증이 있을 때, TTX-저항성 통로는 통증을 느끼

게 한다.^{18),19)}

만약, TTX를 과량 투여하면 큰 마비증상을 나타내지만, 느리게 오는 통증은 수반될 수 있다는 가능성도 생각해 볼 수 있겠다.

TTX는 NaCN의 약 1,000배에 달하는 강력한 신경독이다.²⁰⁾ 이것에 중독되었을 때, 섭취한 毒量, 개체의 반응 등에 따라 많이 다르겠지만, 대체로 다음의 과정을 거친다.

경미한 1도 증상은 입술과 혀의 감각둔화, 때로는 구토가 발생하고, 2도 증상은 감각둔화가 진행되며, 수지, 상하지의 운동마비가 발생하고, 3도 증상은 운동이 전혀 불가능하고 골격근은 이완되며, 목소리는 내지 못하게 되고, 연하곤란, 호흡곤란, 청색증, 혈압저하 등으로 악화되지만, 의식은 명료하다. 그리고, 4도 증상은 의식혼탁하고, 혈압강하, 호흡정지를 위중한 상태를 초래할 수 있다.⁴⁾

복어에 의한 중독의 경과를 굉장히 빠르며 치사시간이 가장 짧은 것은 먹은 후 1시간 반, 가장 긴 것은 약 8시간정도이며, 4~6시간이 가장 많다.^{2),3)}

이것은 모두 TTX의 신경전달차단으로 인한 신경근육계 장애로 오는 것이다.

그러나, 여러 임상례 중에 특이한 결과도 있는데, 8시간 이후에 사망한 경우는 없다. 쉽게 회복되는 경우는 12시간 정도에 증상이 완전히 없어진다. 드물게 마비가 남지만, 수일 이내에 후유증이 나타나지 않으면 완전히 낫는다.⁴⁾

해독약물이 없는 것으로 알려져 있지만,

중독량이 적거나, 신속한 구급처치를 통하여 흡수량을 줄이면, 후유증이 없는 회복을 할 수 있다.

그러므로, 사람의 최소치사량은 10,000MU로 추정²⁾되고 있으므로, 10,000MU 이내로 투여를 고려해 볼 수 있겠다.

TTX를 치료에 응용할 수 있는 문헌을 고찰한 결과, 가장 중요하게 인식되는 것은 Na⁺-channel을 차단하는 신경차단의 작용을 응용한 것이었다.

그 내용은 첫째, 특정 뇌질환에 응용할 수 있었다. 두개강내 종양이 있을 때 뇌압의 상승 없이 뇌압 강하에 효과가 있고⁴⁾, 뇌허혈을 초래할 때 연관성이 있는 norepinephrine, GABA, Acetylcholin의 방출을 억제하여¹⁷⁾, 뇌허혈 상태를 개선할 수 있는 가능성을 제시했다.

외상 후 간질발작을 예방하는 작용과 손상된 대뇌피질의 회복작용도 있었다. 치료를 지연시키면 효과가 없는 것으로 나타났고, TTX를 slice로 만들어 대뇌에 부착하는 방법을 사용하였다. 쥐의 해마에서 Acetylchoine의 방출에 중요한 역할을 하는 PDB를 TTX가 억제한다고 하였다. 해마는 최근 기억(recent memory)을 관여하는 기능을 하는 뇌 변연계의 일부분이다.³⁷⁾ 그러므로, TTX는 기억에 관한 자극을 줄 수 있을 것이다.

흑질세망부에서 10 μ M TTX가 운동시상으로 억제적 흑질(substance nigra) 출력 신호를 보내는 것을 차단하는 것으로 보여

진다. 이것은 흑질의 GABA성의 투사뉴런을 목표로 하고 있으며, 국소 운동 활동에 중요한 역할을 한다³³⁾. 흑질은 파킨슨병과 밀접한 관련이 있는데, 파킨슨병은 흑색질과 도파민 뉴런의 퇴화가 보인다. 즉 도파민 뉴런의 흑질 선조체에서 미상핵과 조가비핵으로의 경로가 손상된 것이다.³⁸⁾

이것은 TTX가 파킨슨병의 치료에 가능성을 보여주는 것이다.

둘째는 안구통증을 개선할 수 있다. 특히, TTX는 Excimer Laser Keratectomy 수술 후 각막의 통증을 제거하는 마취제로써의 효과가 있고, 10mM의 TTX를 결막낭에 투여해도 지속시간은 8시간으로 길며, 중독 증상을 나타나지 않은 것으로 보아서 injection의 방법이 유용한 것으로 보인다.¹⁶⁾

모양체 신경의 전기적 흥분을 차단하는 작용으로 추측해 보아, 만약 TTX를 잘못 투여할 경우는 시력을 잃을 수 있는 문제를 초래할 수 있다는 것을 시사하는 것이다.

셋째는 TTX는 대장의 수축운동을 소실시킨다.¹³⁾ 또한, ileum의 myenteric S neuron을 차단하여 ileum의 수축운동도 소실시키는 연구결과²⁵⁾로 보아서 장내 평활근을 마비시키는 작용을 하는 것을 알 수 있다.

이외에 골격근 이완제, 신경통, 류머티즘, 관절염 등에도 사용된다고 하였다.

그러나, 수집한 자료에서 연구들은 주로 in vitro에서 행해진 것들이다. 인체에 직접

적용하는 in vivo에서는 아직 실험된 결과가 없다.

rabbit의 결막낭에 주사하여 Excimer Laser Keratectomy 수술 후 동통이 제거된 연구결과 정도이다.

투약의 방법도 injection이기 보다는 실험 조직을 떼어내어 TTX가 녹아있는 배지에서 실험을 한 문헌이 많았다. 이것은 TTX를 경구투여 또는 혈관주입을 통하는 방법에서의 조건들이다. TTX는 강력한 신경독이기때문에 인체에 적용하기에는 문제가 많은 것이다. 그러나, 앞으로 치료에 사용할 수 있는 정량적 연구와 임상적 응용법, 그리고 이를 위한 예비 동물 실험 등이 선행되고, 약침이나 봉약침 같이 한의학적으로 經穴에 주입하는 방법이 더욱 연구된다면 한의학적인 새로운 치료영역을 개척해 낼 수 있을 것으로 추측된다.

한의학적인 고찰에서는 주로 복어 독을 해독하는 방법이 주로 나와 있었으며, 극독하여 사용하기 힘들고, 그 치료 효능도 많지 않았다. 河豚의 性味는 甘, 溫, 有毒하며 主補虛, 去濕氣, 理腰脚, 去痔疾, 殺蟲, 消腫의 작용의 효능을 가지도 있다는 문헌이 약간 있었고, 폐결핵이나 폐암 등에 복어알을 생강으로 법제하여 복용하면 유효하다는 내용이 언급되어 있었다.^{34),36)}

또한, 확실한 해독제는 없는 것으로 보고되고 있으나, 우리 문헌에 橄欖, 蘆根등이 해독제로서 많이 나타나고 있었다. 그러므로, 본초학적인 연구를 통해 橄欖, 蘆根을

더 연구해 볼 가치가 있는 것으로 생각된다.

지금까지 문헌을 고찰한 바로는 강력한 신경 독인 복어 독 즉, TTX가 한의학적인 치료방법으로서 응용 가능성이 매우 높은 것으로 판단되며, 경구투여 뿐만 아니라 근육주사로 치료에 적용할 수 있는 가능성이 있다고 생각된다.

그러나, 그 독성은 치명적이므로 체내에 해롭지 않은 TTX의 적정 투여량과 활용 방법, 그리고 중독증상을 약화시킬 수 있는 橄欖, 蘆根 등의 중화제 개발과 이러한 연구를 뒷받침할 수 있는 독성, 안정성 실험 및 다양한 모델의 동물실험 등 앞으로도 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 結 論

복어 독에 대한 문헌적 고찰을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 복어에 관한 최초의 기재는 약 2000년 전에 中國의 [山海經]과 그 비슷한 시기의 [論衡]에서 처음 보여진다.

2. 복어 독인 TTX는 $C_{11}H_{17}N_3O_8$ 의 화학식을 가지며, 분자량은 319로서 hemiacetal 환을 가지고 있는 amino perhydroquinazolinone 화합물이다.

3. TTX는 Na^+ -gate channel의 입구를 강

력하게 차단하여 Na^+ 이온의 세포내 유입을 방해함으로써, 신경을 마비시키는 강력한 신경전달 차단제 역할을 한다.

4. 복어중독의 증상은 1도의 경미한 증상으로 입술과 혀의 감각둔화, 때로는 구토가 발생하는 정도에서 4도의 의식이 혼탁해지고 혈압강하, 호흡정지등 위중한 상태까지 다양하게 나타날 수 있다.

그리고 복어 독에 의한 중독의 경과는 급속히 진행되어 치사시간이 가장 짧은 것은 먹은 후 1시간반, 가장 긴 것은 약 8시간정도이며, 4~6시간이 가장 많았다.

5. 복어중독의 처치방법은 즉시 위 세척, 최토, 사하, 수액, 전해질 이상과 산중독의 교정을 진행하고, 호흡장애를 호소할 때에는 산소 흡입이나 인공호흡을 시행한다.

6. 복어 독(TTX)의 치료응용은 뇌질환이나 안구통증, 대장, 회장(ileum)의 과도한 통증, 그리고 골격근이완제, 신경통, 류머티즘, 관절염 등에 응용해 볼 수 있다.

7. 한의학적으로는 甘, 溫, 有毒의 性味를 가지며, 主補虛, 去濕氣, 理腰脚, 去痔疾, 殺蟲, 消腫의 작용의 효능을 가지고 있다.

또한 복어알을 생강 범제한 후 폐결핵이나 폐암 등에 응용할 수 있다고 한 바, 이에 대한 타당성 조사 및 지속적인 연구가 시행되어야 할 것으로 사려된다.

參 考 文 獻

1. 정재서 역주, 山海經, 민음사, 117, 1997
2. 국립수산물검사소, 복어의 衛生과 取扱, 3~65, 1989.
3. U.S.Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition From the Centers for Disease Control and Prevention, Tetrodotoxin Poisoning Associated with eating Puffer fish transported from Japan--California, Morbidity and Mortality Weekly Report, 7 : 45(9) : 389~90, 1996.
4. 김성중, 중독백과, 군자출판사, 224~229, 1998.
5. 왕충, 이주행역, 論衡, 소나무, 서울, 1996.
6. 巢元方, 諸病源候論, 인민위생출판사, 북경, 749, 1994.
7. 孫思邈, 千金方, 길림인민출판사, 심양, 1994.
8. 趙學敏, 本草拾遺, 商務印書館, 홍콩, 1986.
9. 李時珍, 本草綱目, 중의고적출판사, 북경, 1033, 1994.
10. 趙學敏, 本草綱目拾遺, 商務印書館, 홍콩, 1986.
11. Tahara, Y., uber das tetrodon gift. Biochem. Zbl, 30 : 255, 1910.
12. Fuhrman, F.A., Tetrodotoxin, tarichatoxin and chiriquitoxin, Tetrodotoxin and saxitoxin, Ann. New York Acad. Sci. 7, 1986.
13. 고철환 외 8명, 해양생물학, 서울대학교 출판부, 335~337, 1997.
14. 김동주, Tetrodotoxin을 생성하는 Vibrio sp. LM-1의 특성에 관한 연구, 한성대학교, 1996 : pp3~6
15. 정동윤, Cultural characteristics of Tetrodotoxin-producing vibrio sp. S-3 isolated form Fugu vermicularis radiatus, and composition of the produced toxin, National Fisheries University of Pusan, 97~98, 1996.
16. 고석태 외 8명, 독물학, 정문사, 231~232, 1993.
17. 校正 中藥大辭典, 醫聖堂, 서울, 1050~1051, 1992.
18. 조선경, 리도카인과 pH 삼차신경절세포의 tetrodotoxin-저항성 소다움전류에 미치는 영향, 경희대학교, 1~2, 13~16, 1998.
19. Michael S. Gold, Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96 : 7645~7649, 1999.
20. Kao, C.Y. and Walker, S.E., Active groups of saxitoxin and tetrodotoxin as deduced from actions of saxitoxin analogues on frog muscle and squid

- axon, J.Physiol : 323, 619, 1969.
21. 박종호 외 5명, Tetrodotoxin 중독시 말초신경전도의 가역적 변화, 노인병, 3(2) : 102~107, 1999.
 22. Daniel M. Schwartz, MD, Howard L. Fields, MD, PHD, Keith G. Duncan, PHD, Jacque L. Duncna, MD and Matthew R. Jones, MD, Experimental Study of Tetrodotoxin, a Long-acting Topical Anesthetic, American Journal of Ophthalmology, 125(4), 481~487, 1998.
 23. Daniel M. Schwartz, MD, Keith G. Duncan, PHD and Jacque L. Duncna, MD, Experimental Use of Tetrodotoxin for Corneal Pain After Excimer Laser Keratectomy, Cornea, 17(2) :196~199, 1998.
 24. M.Karlsson, F.Hallbook, Kainic acid, tetrodotoxin, and light modulate espression of brain-derived neurotrophic factor in developing avian retinal ganglion cells and their tectal target, Neuroscience, 83(1), 13 7~150, 1998.
 25. 류병윤, Substance P와 Tetrodotoxin이 적출한 인체대장의 운동에 미치는 영향, 한림대학교, 1992 : pp12~16
 26. C.W.R.Shuttleworth, T. K.Smith, Action potential-dependent calcium transients in myenteric S neurons of the guinea-pig ileum, Neuroscience, 92(2) : 751~762, 1999.
 27. 이상효, 신병수, 서만옥, 김영현, 김기원, 백서 대뇌피질에서 시험관내 허혈에 대한 (3H)norepinephrine의 유리, Korean-J-Neurology, 13(2) : 177~186, 1995.
 28. 송대원, 김영현, 김기원, 백서 대뇌피질 절편의 허혈유사조건에 의한 (3H) GABA유리의 특성, Korean-J-Neurology, 17(1) : 146~151, 1999.
 29. 이정주, 김기원, 서만옥, 김영현, 백서 대뇌피질절편에서 산소 및 포도당 결핍에 의한 (3H)Acetylcholine의 유리에 관한 연구, Korean-J-Neurology, 16(4) : 530~535, 1998.
 30. Kevin D. Graber, MD, and David A. Prince. MD, Tetrodotoxin prevents posttraumatic epileptogenesis in rats, Annals of Neurology ; 46(2) :234~242, 1998.
 31. 김종성, 강성돈, 김종문, 최봉규, 환취해마에서 Acetylcholine유리에 미치는 Protein Kinase C의 역할에 관한 연구, The Korean Neurosurgical Society, 24 : 115~122, 1995.
 32. J. Villegas, C Sevcik, FV Barnola and R. Villegas, Grayanotoxin, veratrine, and tetrodotoxin-sensitive soldium pathways in the Schwann cell membrane of squid nerve fibers, The

- Journal of General Physiology, 67 :
369~380, 1976.
33. M.Morari et al, Functional neuroanatomy of the nigrostriatal and striatonigral pathways as studied with dual probe microdialysis in the awake rat-1. Effects of perfusion with tetrodotoxin and low-calcium medium, Neuroscience, 72(1) : 79~87, 1996.
 34. 김일훈, 神藥本草, 광제원, 61, 437, 438, 567, 569, 1992.
 35. 李時珍, 本草綱木(下), 人民衛生出版社, 1982 : pp 2465~2466
 36. 김일훈, 神藥, 나무출판사, 130, 1986.
 37. Richar S. Snell, 의학도를 위한 신경해부학(3판), 범문사, 1993, 274~277, 1993.
 38. 23명의 전국외과대학 해부학 교수편, 증례를 통한 임상신경해부학, 도서출판한우리, 31~32, 1998.
 39. Simidu, U., Noguchi, T., Hwang, D. F., Shida, Y. and Hashimoto, K., Marine bacteria which produce tetrodotoxin, Appl. and Environ. Microbiol., 53(7) : 1714, 1987.