

증례

히말라야 석청으로 인한 중독 1예

한림대학교 한강성심병원 응급의학과, 한림대학교 한강성심병원 내과¹

최기훈 · 유기철 · 왕순주 · 박태진¹

Grayanotoxin Poisoning from Honey - A Case Report

Gi Hun Choi, M.D., Ki Cheol You, M.D., Soon Joo Wang, M.D., Tae Jin Park, M.D.¹

Department of Emergency Medicine, Hallym University Hangang Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, Hallym University Hangang Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea¹

Honey is produced by bees from nectar collected from nearby flowers. Sometimes, honey produced from the *Rhododendron* species is contaminated by Grayanotoxin (GTX) in Nepal and other countries. There have been reports of GTX intoxication, also known as 'mad honey disease', from honey produced in countries other than Korea. The importation of wild honey has been prohibited by the Korean Food and Drug Administration since 2005, yet it is still distributed within Korea by the occasional tourist. We report a case of GTX intoxication from contaminated honey which included the symptoms of nausea, vomiting, general weakness, dizziness, blurred vision, hypotension and sinus bradycardia. By means of infusion with normal saline and atropine sulfate, the patient's condition fully recovered within 8 hours of hospital admission, and she was discharged without any complications.

Key Words: Bradycardia, Mad honey, Grayanotoxin

서론

벌꿀은 전통적으로 약용 및 기호 식품으로 널리 애용되어져 왔다. 특히 오랫동안 복용할수록 약용 효과가 있는 것으로 알려져 많은 사람들이 애용하는 식품이다. 우리나라에서 만들어진 벌꿀에 대한 독성 작용은 특별하게 보고된 것이 없지만 터키나 네팔 등에서는 벌꿀 특히 석청을 복용한 후 발생한 여러 가지 부작용이 보고 되고 있다^{1,2}. 우리나라에서도 터키나 네팔 등에서 수입된 석청을 먹고 부작용이 발생하여 2005년부터 히말라야 석청은 식품의 원료로 사용할 수 없다고 공고했으며 네팔에서 벌꿀을 수

입할 경우 독성 성분인 Grayanotoxin (GTX)가 없다는 증명서를 첨부하게 하였다^{3,4}. 이러한 수입 제한 조치에도 불구하고 네팔 여행객에게서 선물 받은 히말라야 석청 한 스푼을 먹은 후 심각한 저혈압과 동성 서맥이 발생한 환자의 치료 사례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례

50세 여자 환자로 내원 2시간 전부터 발생한 오심, 구토, 쇠약, 어지럼과 시력이 흐려지는 증상을 주소로 본원 응급센터에 내원하였다. 환자는 갑자기 발생한 복통을 해소하기 위해 네팔 여행을 다녀온 지인에게 선물 받은 히말라야 석청 한 티스푼을 먹고 나서 1시간 후부터 증상이 발생되었다. 과거력 및 가족력 상 특이 소견은 없었으며 흉통이나 호흡 곤란도 없었다. 내원 당시 생체 징후는 수축기 혈압이 78 mmHg, 이완기 혈압이 39 mmHg, 맥박은 분당 40회, 호흡수는 분당 16회였으며 체온은 36.6°C, 산소 포화도는 100%였다. 의식 상태는 기면 상태였고 호흡

투고일: 2012년 2월 15일

게재승인일: 2012년 5월 29일

책임저자: 유 기 철

서울특별시 영등포구 영등포동 7가 94-200

한강성심병원 응급의학과

Tel: 02) 2639-5858, Fax: 02) 2637-2780

E-mail: emykc@hanmail.net

음은 정상이었으며 심음은 매우 느렸으나 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 신경학적 검사에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다. 흉부 방사선 검사에서 정상 소견을 보였으며 내원 당시 심전도는 동성 서맥이었다(Fig. 1). 혈액 검사에서 동맥혈 검사, Troponin-I와 Creatinine Kinase-MB 등 모든 검사 수치가 정상이었다.

내원 당시 환자는 증상이 동반된 서맥 진단 하에 생리 식염수(1 Liter)를 정주하면서 아트로핀 0.5 mg을 정주하였다. 10분 뒤 동성 빈맥으로 전환 되었으며 혈압은 수축

기 혈압이 121 mmHg, 이완기 혈압이 88 mmHg로 회복되었고 의식은 명료해졌다(Fig. 2). 투약 30분 후 맥박은 분당 70~80회로 유지되었으나 수축기 혈압이 88 mmHg, 이완기 혈압이 54 mmHg로 낮아 치료 및 경과 관찰을 위해 중환자실로 입원하였다. 입원 30분 뒤 맥박수가 분당 50회로 확인되어 추가적으로 아트로핀 0.5 mg을 1회 정주하였으며 입원 8시간째부터 혈압과 맥박은 정상으로 유지되었다. 환자는 추가적인 처치 없이 단순히 경과 관찰만 시행했으며 합병증 없이 입원 2일째 퇴원하였다.

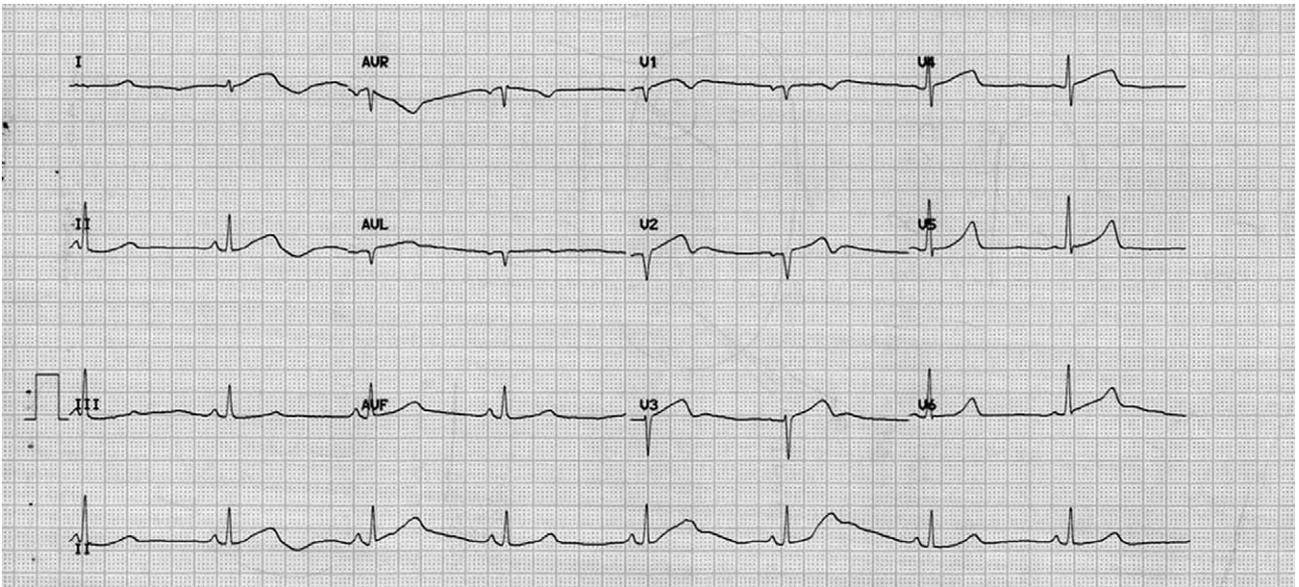


Fig. 1. The electrocardiography shows sinus bradycardia at a rate of 47 beats per minute after ingestion of mad honey.

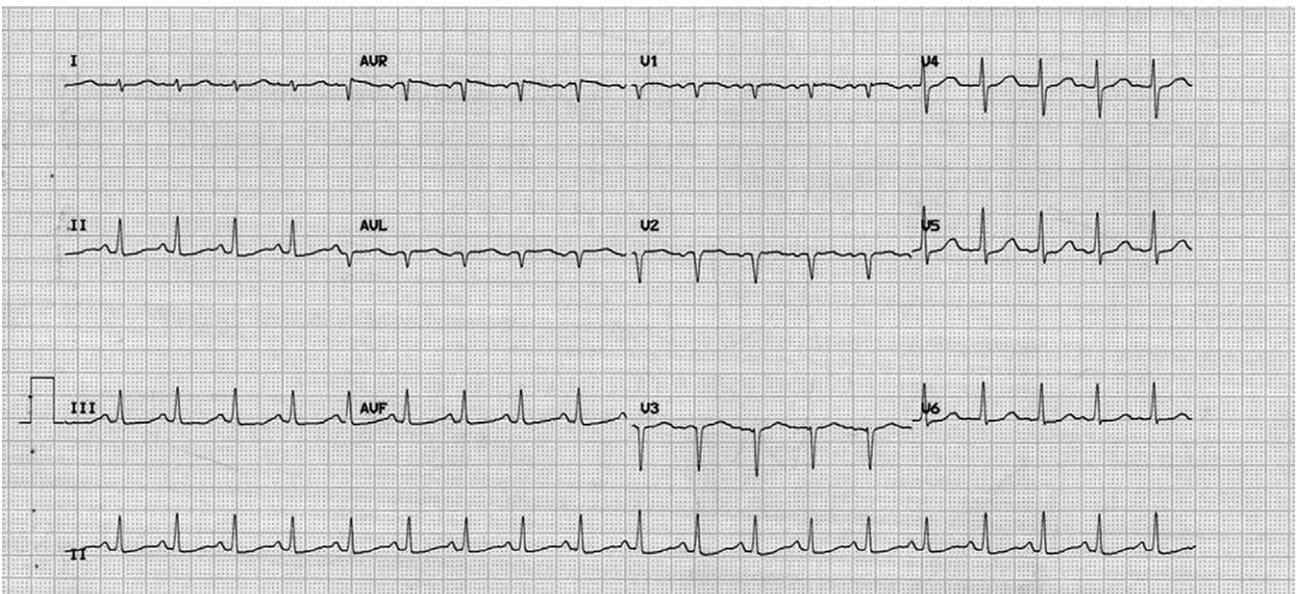


Fig. 2. After infusion of atropine sulfate, the electrocardiography shows sinus tachycardia at a rate of 117 beats per minute.

고 찰

한국뿐만 아니라 다른 일부 국가에서도 벌꿀은 건강을 증진시키고, 복통이나 복부 질환, 고혈압, 통증 등의 치료에 도움이 된다고 믿고 있다⁵⁾. 그래서 꿀과 관련된 여러 가지 상품이 만들어지고 유통된다. 한국에서 생산된 벌꿀에서는 아직 독성 작용이 보고 되지 않았지만, 흑해 주변국에서는 수 백 년 전부터 벌꿀 섭취 후 발생하는 독성 증상을 보고하였다⁶⁾. 그 외에 네팔, 일본, 브라질, 북부아메리카 일부 지역, 유럽 등에서도 GTX에 의한 독성이 보고되고 있다⁷⁾. 우리나라에서 생산된 벌꿀로 인한 독성 증상은 보고된 바가 없지만 해외에서 수입된 벌꿀을 복용하고 독성증상이 발현된 경우들은 있었다³⁾.

벌꿀을 가공하지 않은 상태로 섭취하는 경우 독성 증상이 발생할 수 있는데, 이는 벌꿀에 들어있는 GTX 때문이다. GTX는 지용성 독소로 18가지 종류가 알려져 있으며, 독성을 나타내는 것은 GTX I으로 andromedotoxin이나 acetylandromedol, rhodotoxin이라고도 불리 운다⁸⁾. GTX는 진달래속의 꽃에 존재하며, 꿀벌에 의해 채취되어 꿀 속에 존재하여 독성을 나타낸다⁹⁾. GTX는 질소가 들어 있지 않는 다가성 고리탄화수소(polyhydroxylated cyclic hydrocarbons)로 구성되며 나트륨 통로와 결합하여 나트륨 통로가 불활성화 되는 것을 방지하여 과분극상태(hyperpolarization)를 유지하게 한다¹⁰⁻¹²⁾.

Onat 등¹⁰⁾은 동물 실험에서 GTX를 중추신경계에 직접 투여한 경우 서맥과 호흡 저하가 발생하는 것을 확인하였고, 미주신경을 차단한 경우에 GTX의 서맥 효과가 나타나지 않는 것을 추가로 확인함으로써 GTX가 미주신경에 작용하여 콜린성서맥을 유발한다고 하였다. 또 이들은 다른 실험에서 아트로핀이 GTX에 의한 서맥과 호흡 저하에 대한 길항 작용이 있다고 하였다¹³⁾. GTX에 의한 발한, 과다침분비, 구토, 서맥, 의식저하 등의 증상은 자율신경계에 대한 작용으로 나타나는데, 시상하부의 복내측 신경 말단 시냅스에서 나트륨 통로가 열린 상태로 유지되게 하며 이차적으로 칼슘이 세포내로 유입되는 것을 조장한다고 하였고, 이로 인하여 신경말단부에 gamma aminobutyric acid와 글루탐산염(glutamate)의 분비가 증가되어 자율신경계 증상이 발현된다고 하였다¹¹⁾. 본 환자에서 발생한 오심, 구토, 힘없음, 어지럼, 흐려보임, 저혈압, 동성 서맥도 이와 같은 기전으로 설명할 수 있다.

Gunduz 등⁹⁾에서 보면 독성 반응이 발현된 벌꿀의 복용량은 5~30 g, 증상 발현 시간은 벌꿀을 복용한 후 30분에서 3시간 사이에 발생한다고 하였고, 복용량은 증상 발현 시간이나 증상의 지속시간에 관계없다고 하였다. 본 증례

에서는 벌꿀 한 스푼(4 g)을 물에 희석하여 복용하였고, 증상 발현도 1시간 이후에 발생하였다. 이전의 보고보다는 복용량으로 발현하였으나 발생 시작 시간은 비슷하게 나타났다.

GTX 중독의 진단은 임상 증상과 병력 청취를 통해서 내린다. 가공처리 되지 않는 꿀을 섭취한 이후 어지럼, 실조(ataxia), 서맥, 발한, 저혈압, 의식저하 등이 동반되는 경우에 의심할 수 있다. 임상적으로 진단이 어려운 경우 환자가 섭취한 꿀에서 광학현미경을 사용하여 화분(pollen)을 확인하거나 가스 크로마토그래피(gas chromatography)를 시행하여 GTX를 검출하여 확진을 할 수 있다¹⁴⁾.

GTX 중독 이후 발생하는 임상 증상으로 Yilmaz 등¹²⁾은 히말라야 석청을 복용한 66명의 경우에 모든 환자에서 어지럼과 쇠약을 호소하였고, 흐려보임(88%), 오심(45.5%), 구토(31.8%), 실신(17.6%), 과다 침분비(4.7%) 등의 증상 호소를 보고 하였으며, 저혈압과 서맥이 발생한 것을 같이 보고하였다. 본 증례에서도 오심, 구토, 쇠약, 어지럼과 흐려보임, 저혈압, 서맥 등이 발생하였다. 대개 GTX를 함유한 꿀에 의한 중독은 이 독소의 대사와 배설이 매우 빠르므로, 치명적인 경우는 거의 없으며 대부분 24시간 이내에 보존적 치료로 회복되며 GTX에 의한 독성 반응은 경미한 자율신경계 증상들이 대부분인 것으로 알려져 있다. 심장 부정맥 소견으로 Gunduz 등¹⁵⁾은 비특이 서맥, 동성 서맥, 방실결절리듬, 윌프-파킨스-화이트중후군, 2도 심장차단, 완전 방실차단과 심장무수축을 보고하였다. 완전방실차단이 발생하여 아트로핀 투여 후 회복된 경우도 있었고, 회복되지 않아 임시 심장박동조율기를 삽입한 경우도 있었다^{16,17)}. 어지럼과 흉부 압박감을 주소로 내원, 심전도상 ST 분절 상승이 관찰되어 급성 심근경색 의심 하에 시행한 응급 경피적 경혈관 관상동맥 조영술(emergent percutaneous transluminal coronary angiogram)에서 혈전성 폐쇄가 발견되지 않아 일시적인 관상동맥 관류 저하에 의한 심근경색으로 확인 된 경우도 있었다¹⁸⁾. 그 외에도 아트로핀 투여 후 즉시 정상으로 회복되었던 Wenckenbach Type II의 2도 방실차단도 보고되었다¹⁹⁾.

GTX 중독에 대한 치료 방법으로 Onat 등¹⁰⁾은 아트로핀을 사용하면 증상을 호전시킬 수 있다고 하였다. 실제로 여러 증례에서 아트로핀 0.5 mg에서 1 mg을 정주한 후 증상이 회복되었다. 본 증례에서도 생리식염수와 아트로핀 0.5 mg에 즉시 동성 서맥이 해결 되었으며 정상 혈압을 유지할 수 있었다. 일반적인 치료에 반응하는 경우 Gunduz 등¹⁵⁾은 증상 발현 후 6시간을 관찰하면 충분하다고 하였으나 Okuyan 등²⁰⁾은 24시간 관찰이 필요하다고

하였다. 본 증례에서는 입원 8시간 후 증상의 호전을 보인 뒤로 추가적인 악화는 발생하지 않았다. 과거 기록에서는 중독에 대한 치료를 하지 않아서 사망하는 사례도 있었으나 1983년 이후의 문헌부터, 생리식염수와 아트로핀 치료를 시도하면서 사망한 사례가 보고 된 바가 없다고 하였다¹⁵⁾. 논문으로 보고 되지는 않았지만 국내에서 지난 2008년에 히말라야 석청을 복용 후 심장질환이 있던 50세 남자가 사망하였던 사례가 있었다²¹⁾. 일반적으로 히말라야 석청을 복용 후 증상을 호소하는 대부분의 환자는 생리 식염수와 아트로핀 투여로 증상을 호전 시킬 수 있지만 드물게 추가적인 적극적인 치료가 필요한 사례들이 보고됨으로 충분한 관찰 시간이 필요하다.

2005년부터 한국 식품의약품안전청에서 GTX의 오염 가능성이 있는 벌꿀을 수입 금지를 통하여 관리를 하였다. 그러나, 논문으로는 보고 되지 않았지만 국내에서는 2008년 한 명의 사망 환자가 발생하였고 2010년에는 경북 영주에서 5명의 환자가 발생하였던 사례가 보도 되었다^{4,21)}. 본 증례 또한 이러한 상황에서 발생하였다. 한국 식품의약품안전청의 관리에도 불구하고 늘어나는 해외여행과 더불어 인터넷을 통한 유통이 증가하여 추가적인 히말라야 석청 중독 환자의 발생이 예상된다. 따라서 이전에 건강한 환자가 설명되지 않는 저혈압과 서맥을 주소로 응급센터에 내원하게 되면 석청에 의한 중독을 감별진단으로 고려해야 하며 벌꿀 섭취의 병력 취취를 해야 하겠다. 이와 더불어 히말라야 석청에 관한 일반인 교육 또한 필요할 것이다.

참고문헌

- Dubey L, Maskey A, Regmi S. Bradycardia and severe hypotension caused by wild honey poisoning. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:426-8.
- Aliyev F, Turkoglu C, Celiker C, Firatli I, Alici G, Uzunhasan I. Chronic mad honey intoxication syndrome: a new form of an old disease? *Europace* 2009;11:954-6.
- Sohn CH, Kim W, Ahn S, Oh BJ, Kim WY, Lim KS. Three cases of Mad-honey poisoning presenting with cardiovascular emergencies. *J Korean Soc Emerg Med* 2005;16:322-5.
- Available at; <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=56&seq=12715&cmd=v> Accessed May 18, 2012
- Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:595-8.
- Gunduz A, Meriçé ES, Baydin A, Topbaş M, Uzun H, Turedi S, et al. Does mad honey poisoning require hospital admission? *Am J Emerg Med* 2009;27:424-7.
- Hikino H, Ohizumi Y, Kanino C, Hashimoto K, Wakasa H. Subchronic toxicity of ericaceous toxins and rhododendron leaves. *Chem Pharm Bull* 1979;27:874-9.
- Narahashi T, Seyama I. Mechanism of nerve membrane depolarization caused by grayanotoxin I. *J Physiol* 1974;242(2):471-87.
- Maejima H, Kinoshita E, Seyama I, Yamaoka K. Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Na(v)1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *J Biol Chem* 2003;14:9464-71.
- Onat F, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Site of action of grayanotoxins in mad honey in rats. *J Appl Toxicol* 1991;11:199-201.
- Kim SE, Shin MC, Akaike N, Kim CJ. Presynaptic effects of grayanotoxin III on excitatory and inhibitory nerve terminals in rat ventromedial hypothalamic neurons. *Neurotoxicology* 2010;31:230-8.
- Yilmaz O, Eser M, Sahiner A, Altintop L, Yesildag O. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitation* 2006;68:405-8.
- Onat FY, Yegen BC, Lawrence R, Oktary A, Oktay S. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health* 1991;9:3-9.
- Ergun K, Tufekcioglu O, Aras D, Korkmaz S, Pehlivan S. A rare cause of atrioventricular block: Mad honey intoxication. *Int J Cardiol* 2005;99:347-8.
- Gunduz A, Turedi S, Russel RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clinical Toxicology* 2008;46:437-42.
- Dursunoglu D, Gur S, Semiz E. A case with complete atrioventricular block related to mad honey intoxication. *Ann Emerg Med* 2007;50:484-5
- Erqun K, Tufekcioglu O, Aras D, Korkmaz S, Pehlivan S. A rare cause of atrioventricular block: Mad Honey intoxication. *Int J Cardiol* 2005;99:347-8.
- Akinci S, Arslan U, Karakurt K, Cengel A. An unusual presentation of mad honey poisoning: acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008;129:56-8.
- Weiss TW, Smetana P, Nurnberg M, Hubber K. The honey man - Second degree heart block after honey intoxication. *Int J Cardiol* 2010;144:251.
- Okuyan E, Uslu A, Ozan Levent M. Cardiac effects of "mad honey": a case series. *Clin Toxicol* 2010;48:528-32.
- Available at; <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=56&seq=1403&cmd=v>. Accessed May 18, 2012