

증례

정맥 내 지질 유탁액 치료 후 성공적으로 회복한 초오 중독 1례

순천향대학교 부천병원 응급의학교실

신희준 · 임 훈

A Case of Aconite Poisoning Successfully Recovered after Intravenous Fat Emulsion Therapy

Hee Jun Shin, M.D., Hoon Lim, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital, Bucheon, Korea

Aconitum is a genus of various species of flowering plants that belongs to the Family Ranunculaceae. Most Aconitum sp. have extremely toxic alkaloid substances such as aconitine, mesaconitine and hypaconitine. Among these substances, aconitine can cause fatal cardiotoxicity by activating sodium channels followed by calcium channels in myocardial cells. Even though there have been various therapeutic plans suggested comprising antidotes based on diverse case reports and studies, there is no confirmatory treatment protocol for aconite poisoning. Here, we report an aconite poisoning patient who had refractory ventricular tachyarrhythmia that did not respond to intravenous amiodarone therapies even though they were sustained for over 2 hours, but showed successful recovery following intravenous fat emulsions (IFE) therapy.

Key Words: Aconitine, Aconitum, Antidotes, Intravenous fat emulsions

서론

초오속 (Aconitum)은 미나리아재비과 (family Ranunculaceae)에 속하는 꽃을 피우는 여러 종의 식물들로 대부분이 극도로 위험한 알칼로이드(Alkaloid)의 독성을 함유하고 있으며 대표적인 5가지 식물로 투구꽃 (Aconitum jaluense), 노랑투구꽃 (Aconitum sibiricum), 진범 (Aconitum pseudolaeve), 참출바꽃 (Aconitum neotortuosum), 세잎돌쩌귀 (Aconitum tri-

phyllum)가 있다¹⁾. 초오속 알칼로이드에 함유되어있는 심장독소들과 신경독소들은 심근, 신경들, 근육들과 같은 전기적 신호에 의해 자극되는 조직들의 세포막에 있는 전위 의존성 나트륨 채널들(Voltage dependent Sodium channels)에 작용하여 중독 증상이 심한 경우 치명적인 심실 부정맥과 무수축을 유발 할 수 있다^{2,3)}. 실제로 초오속 알칼로이드 중독 환자의 18%에서 심실 빈부정맥 (Ventricular tachyarrhythmia)이 발생할 수 있다는 연구도 있다²⁾. 이러한 위험성이 있음에도 불구하고 아시아권 공동체들 가운데에서 일본이나 중국, 인도와 같은 약초 의학(Herbal medicine)이 발달한 국가들에서는 오래 전부터 초오(Aconite)가 류마티즘, 신경통, 좌골신경통의 치료를 위해 사용되어왔다⁴⁻⁶⁾. 또한 이들 국가들에서는 의료용 초오의 사용량이 많으므로 중독 사고가 빈번히 보고되었고 예방 및 치료에 대한 다양한 연구들도 발표되어 왔다^{2,7-12)}. 우리나라의 경우에는 초오속 식물을 식용 가능한 산나물로 오인하여 밀주를 만들어 먹거나 비의도적으로

책임저자: 임 훈
경기도 부천시 원미구 조마루로 170
순천향대학교 부천병원 응급의학과
Tel: 032) 621-5117, Fax: 032) 621-6849
E-mail: 43210@schmc.ac.kr

투고일: 2016년 5월 15일 1차 심사일: 2016년 5월 15일
게재 승인일: 2016년 6월 2일

혹은 자살 목적으로 초오 성분이 함유된 한약재를 끓여 먹은 등의 경로로 발생한 초오 중독의 사례가 보고된 바 있다¹³⁻¹⁵⁾. 일상생활에서 쉽게 구할 수 있으나 중독 시 사망까지도 이를 수 있는 치명적 부작용 때문에 초오 중독에 대하여 현재까지 여러 사례 및 연구들을 통해 다양한 해독제들을 포함한 치료법들이 제시되어오고 있으나 아직까지 확정적으로 정립된 치료법은 없다¹⁶⁻¹⁸⁾.

저자는 산나물이라고 판단하여 채취한 7종류의 식물을 데쳐 먹고 심실 빈부정맥이 발생하여 타원에서 아미오다론 치료를 받았으나 반응이 없어 본원에 내원한 초오 중독 환자에게 정맥 내 지질 현탁액(Intravenous Fat Emulsion) 치료를 시도하였고 성공적인 회복 소견을 경험하여 문헌 고찰과 함께 발표하고자 한다.

증 례

76세 남자 환자가 독초 중독 추정 진단 하에 응급실에 전원되었다. 환자는 특이 병력은 없었다. 내원 2시간 반전에 지인이 태백산에서 채취한 봄나물이라며 가져다 준 7종류의 품명 미상의 식물을 데쳐 먹은 지 10분 후, 허끝의 통증을 동반한 감각 이상을 시작으로 복통, 구토, GCS 12점의 의식 저하의 순으로 증상이 발생하여 2차 병원을 방문하였다(Fig. 1). 타 병원에서 초기에 시행한 12 유도 심전도 검사에서 Lead II, III, aVF에서 0.10 mV 가량의 ST분절 하강과 다발성의 심실조기수축(ventricular premature complexes, VPCs)을 동반한 넓은 QRS 빈맥(Wide QRS tachycardia, WQT)이 관찰 되었고 이후 비



Fig. 1. Plants ingested by patient.

1: Aconitum triphyllum, 2: Erythronium japonicum, 3: Ligularia stenocephala, 4: Potentilla egedei, 5: Angelica decursiva), 6: Allium thunbergii

Except No 1, other plants were informed as nontoxic herbs.

Identification, WH Kim, Botanist and Author of 'Poisonous plants'

지속성 심실 빈맥(Non-sustained ventricular tachycardia, NSVT)이 WQT와 번갈아 발생하였다(Fig. 2). 혈액 검사상 크레아틴인산활성효소(Creatine Phosphokinase, CPK)는 116 U/L, 심근크레아틴활성효소(Creatine Kinase-Myocardial Bound, CK-MB)는 4.5 ng/mL, 트로포닌-T (Troponin-T)는 0.009 ng/mL로 정상 범위였다. 환자는 초오 중독에 의한 심장독성 의심 하에 타원에서 아미오다론을 150 mg 덩이주사 및 분당 1 mg 투여 속도로 2시간 가량 지속 정주 받았으나 부정맥의 호전이 없었고 GCS 10점으로 의식 저하가 악화되어 기관 삽관 후 본원으로 전원 되었다. 본원 내원 시 측정된 활력 징후는 혈압 160/90 mmHg, 체온 섭씨 36.0도, 맥박 108회/분, 호흡수 20회/분, 산소포화도 96.2%로 관찰되었다. 진찰에서 두경부의 특이소견은 관찰되지 않았고 흉부 청진 상 천명음이나 나옴은 들리지 않았고 복부는 편평하며 장음은 정상이었다. 신경학적 진찰에서 통증 자극에 반응 없는 반흔수 상태이고 자가 호흡 있었으며 동공은 좌, 우 모두 3 mm며 대광 반사는 정상이었다. 간헐적으로 5-20초간 머리와 손발을 좌우로 흔드는 모습이 관찰되었으나 바빈스키 징후는 관찰되지 않았다. T-piece 하에 O₂ 4 L 투여 상태에서 pH 7.254, PaCO₂ 56.4 mmHg, PaO₂ 97.8 mmHg, HCO₃⁻ 25.2 mmol/L, base excess -2.4 mmol/L, 산소포화도는 96.2% 을 보여, 인공 호흡기 치료를 시행하였다. 이후 초기 동맥혈 산소 포화도 검사에서 보였던 호흡성 산증이 교정되었다. 내원시 혈당은 239 mg/dl 이었으며, 나트륨 이온 농도 137 mmol/L, 칼륨 이온 농도 3.3 mmol/L, 염소이온 농도 102 mmol/L, 혈중 젖산 농도 3.17 mmol/L, 혈중 케톤 농도 0.5 mmol/L. CK 101 U/L, CK-MB 4.5 ng/mL, Troponin-T <0.05 ng/mL로 정상 범위였다. 흉부 방사선 검사는 양쪽 폐 혈관들이 도드라지지만 폐실질의 침윤이 보이지 않는 폐울혈 의심 소견을 보였다. 그리고 시행한 뇌 단층촬영검사에서도 뇌출혈의 소견은 관찰되지 않았다. 내원 직후 12 유도 심전도에서 122회/분의 심박수와 108 milliseconds (ms) 간격의 QRS, 다발성의 VPCs소견이 있는 WQT 관찰되어 아미오다론을 분당 1 mg 투여 속도로 20분간 지속 정주 하며 경과를 관찰하였으나 호전되지 않았다(Fig. 2). 이에 내원 후 20분부터 바로 20% 농도의 지질 유탁액 200 mL를 30분에 걸쳐 정주하고(3.3 mL/kg), 나머지 300 mL는 90분간 주입하였다(0.08 mL/kg/min). 입원 다음날 20% 지질유탁액 1000 mL를 대략 0.01 mL/kg/min의 속도로 24시간 동안 지속 정주하였다. 초기 정맥 내 지질유탁액 주입 10분 후 심전도 모니터에서 심박수가 122회/분에서 91회/분으로 조절되며 QRS 간격이 좁아지는

변화가 관찰되었다. 내원 30분에 재차 찍은 12유도 심전도에서 수정 QT 간격은 523 ms로 늘어나 있었으나 QRS

간격이 82 ms로 회복됨을 확인 하였다(Fig. 3). 지질 유탁액 정주 100분(내원 120분 경과) 후 12 유도 심전도에서

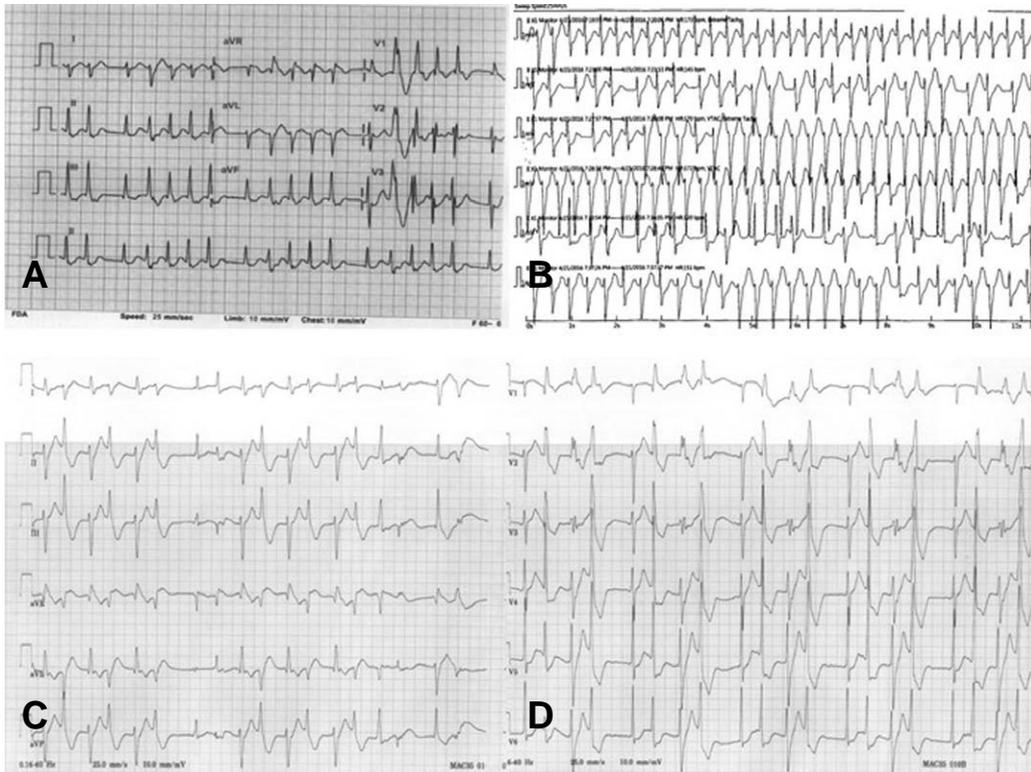


Fig. 2. ECGs taken in previous hospital (2A, 2B) and after arriving emergency room (2C, 2D)

Figures (2A-2D) were laid from top left to bottom left clockwise.

Wide QRS tachycardia: WQT, Ventricular premature complexes: VPCs, Non-sustained ventricular tachycardia: NSVT, Electrocardiogram: ECG, Ms: milliseconds, Bpm: beats per minute

* 2A: Initial previous hospital ECG (WQT with VPCs and Lead II, III, aVF ST depression)

† 2B: Follow up previous hospital ECG (NSVT switching to WQT with VPCs alternatively)

† 2C, D: Twelve lead ECGs taken on emergency room arrival keeping with 1mg per minute rate of amiodarone infusion with following ECG findings (QRS duration: 108 ms, Multiple VPCs (+), Ventricular rate: 122 bpm).

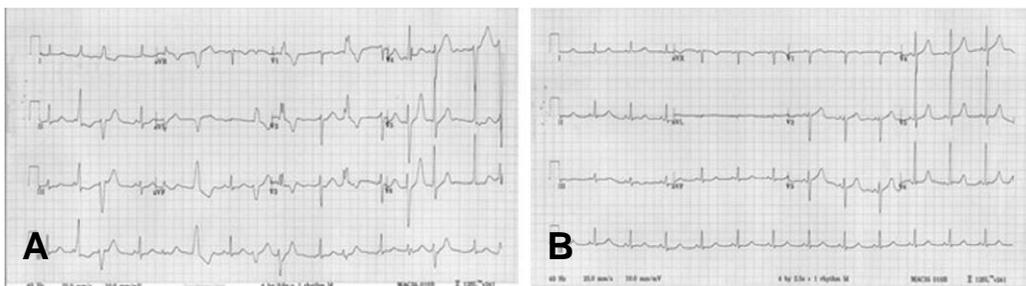


Fig. 3. Twelve lead ECGs taken 30 minutes after emergency room arrival (10 minutes after IFE treatment, 3A) versus 120 minutes after emergency room arrival (100 minutes after IFE treatment, 3B)

Left figure: 3A, Right figure: 3B

ms: milliseconds, bpm: beats per minute, QTc: corrected QT, VPCs: ventricular premature complexes, IFE: intravenous fat emulsion

* 2A: Twelve lead ECG was taken 30 minutes after emergency room arrival (10 minutes after IFE treatment) which showed following ECG findings (QTc interval: 523 ms, QRS duration: 82 ms, VPCs (+), Ventricular rate: 91 bpm).

† 2B: Twelve lead ECG was taken 120 minutes after emergency room arrival (100 minutes after IFE treatment) which showed following ECG findings (QTc interval: 484 ms, QRS duration: 82 ms, No VPCs, Ventricular rate: 77 bpm, normal sinus rhythm).

는 심박수가 77회/분, 수정 QT 간격이 484 ms, QRS 간격이 82 ms로 회복 되었을 뿐만 아니라 VPCs가 소실된 정상동리듬이 확인되었다(Fig. 3). 이후 환자는 심장 모니터링, 안정, 의식 호전 여부 확인을 위해 진정 상태로 1일간 중환자실에 입원하였고 입원 2일째 의식 회복되어 일반병실로 전실 후 입원 5일째 심전도 이상이나 신경학적 후유증 없이 퇴원하였다. 퇴원 2일 후 응급의학과에 내원하여 시행한 진찰에서 뇌경색, 언어장애, 행동장애 등의 특이 소견 보이지 않았다.

고 찰

초오속은 주로 독성을 나타내는 성분이 뿌리에 있으며, 비의도적으로 일부 초오 뿌리가 비유독성 약초에 섞여 탕약이나 국으로 마셨을 때 초오 중독을 일으킨 사례가 있다²⁾. 초오속에 해당되는 잎사귀를 포함한 각 부분들은 봄나물과 흡사하여 약초에 대한 지식이 없는 일반인들이 모르고 먹었다가 본 증례에서와 같이 초오 중독이 발생하기도 한다. 보호자가 보여주었던 식물들은 약초학자 이자 국내 저서인 ‘식물 독성학’ 저자의 자문을 받아 세잎돌쩌귀(*Aconitum triphyllum*), 열레지(*Erythronium japonicum*), 곱취(*Ligularia stenocephala*), 눈양지꽃(*Potentilla egedei*), 바디나물(*Angelica decursiva*), 산부추(*Allium thunbergii*)로 밝혀졌다(Fig. 1). 사진에 실리지 않은 나머지 한종은 회잎나무(*Euonymus alatus*)로 밝혀졌다. 또 자문결과 이 7가지 식물 중 초오속에 속하는 세잎돌쩌귀만이 독성이 있다는 답변을 받았다. 초오속 중독은 일반적으로 빠른 증상 발현을 보인다. 중독 초기에는 입에서 시작되는 저림과 감각이상과 같은 전형적인 신경학적 증상이 발생하며 이어서 의식 저하나 두통 어지러움 등의 중추신경계 증상과 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 장애 증상 및 심계항진, 부정맥, 저혈압, 허탈 등의 심혈관계 증상도 흔하게 발생 한다¹¹⁾. 본 증례에서도 환자가 나물을 섭취한지 10분 만에 입 주변의 저린 통증과 감각이상을 호소 후 복통, 구토, 의식저하를 함께 보이며 내원하여 기존에 알려진 중독 증상의 과정을 보였다.

초오속에는 아코니틴(*aconitine*), 메사코니틴(*mesaconitine*) 그리고 히파코니틴(*hyaconitine*) 등의 맹독성 알칼로이드 성분들이 포함되어 있다¹¹⁾. 아코니틴은 활동 전위기 동안에 나트륨 이온들의 흥분막 투과성을 증가시키고 심근의 재분극을 연장시켜 세포내로 나트륨의 유입을 연장시키는 작용기전을 갖고 있으며 뒤이어 전위의 의존성 칼슘 채널들을 활성화시켜 신경 말단부에 칼슘이온의 농도를 증가시키고 시냅스 전 신경말단으로부

터 자발적으로 신경전달물질의 방출을 차례로 강화시켜 탈분극 후에 촉발된 심장의 자동성(*automaticity*)을 유도할 수 있다^{4,10,11)}. 또한 무스카린성 수용기들(*Muscarinic receptors*)에 작용하면 서맥부정맥(*Bradyarrhythmia*)과 저혈압이 발생할 수도 있다¹⁸⁾. 이러한 신경 생리학적 기전 때문에 초오 중독 시에는 심전도상에서 심실의 탈분극 혹은 수축을 의미하는 QRS 복합체의 간격연장과 탈분극의 시작부터 재분극의 종료까지를 의미하는 QT 간격의 연장이 나타날 수 있다. 이 중에서 QT 간격은 심장 박동수에 따라서도 실제 간격에 영향을 받을 수 있어 심장 박동수를 보정한 교정 QT 간격(*Corrected QT Interval, QTc Interval*)이 탈분극의 시작부터 재분극의 종료까지의 측정에 사용된다. 본 증례에서도 지질 유탁액 정주 치료가 시행되기 전까지는 심전도 상에서 WQT 및 NSVT 리듬을 보이며 내원 시 108 ms의 넓은 QRS 간격과 내원 30분 후 523 ms의 연장된 QTc 간격이 관찰 되었다. 또한 초오 음독 후 4시간 이내에 발생한 교정QT간격의 연장이 부정맥 발생 예측에 중요한 예측인자가 된다는 국내 연구 결과도 있다¹⁹⁾.

응급실에서 초오 중독의 진단은 일반적으로 환자의 주 증상, 현 병력, 문진 소견과 특징적인 심전도 소견을 종합적으로 고려하여 이루어진다. Beike²⁰⁾ 등은 고체-단계 추출(*Solid-phase extraction, SPE*) 술기를 통해 혈액이나 뇨, 위 내용물로부터 LC/MS/MS와 같은 분석 방법을 이용하여 초오 독소인 아코니틴 농도를 측정할 수 있다고 하였다. 기체 크로마토그래프에서 GC-MS 분석을 수행하여 혈액이나 뇨, 위 내용물로부터 아코니틴 농도를 측정하는 연구도 있었다⁵⁾. 하지만 이러한 진단 방법들은 국내 응급실 상황에서는 시간과 비용을 고려하였을 때 비효율적인 문제가 있어 상용화시키기는 힘들 것으로 사료된다.

초오 중독에 대하여 현재까지 여러 사례 및 연구들을 통해 아미오다론, 리도카인, 고농도 황산 마그네슘 등의 해독제들을 포함한 저체온 요법, 체외막산소공급(*Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO*) 등의 치료법들이 다양하게 제시되어오고 있으나 아직까지 확정적으로 정립된 치료 프로토콜은 없다¹⁶⁻¹⁸⁾.

최근의 정맥 내 지질유탁액(*Intravenous Fat Emulsion, IFE*) 치료는 크게 지질 침전 이론(*lipid sink theory*)과 심장의 대사 강화 이론(*enhanced metabolism theory*)이 주된 기전으로 제안 되고 있다.

지질 침전 이론은 지질 침전이 혈관 내에 새로이 형성되어 목표 조직으로부터 체내에 항상성 유지에 문제가 되는 약제와 결합하여 독성을 무력화 시킨다는 주된 작용 기전을 바탕으로 하며, 심장의 대사 강화 이론은 중성 지방과

인지질의 지속 투여가 중독 상태의 심근 세포에 지속되는 에너지원으로 지방산을 제공 한다는 개념을 기전으로 하고 있는데, 이러한 배경 하에 IFE는 국소마취 유도성 심혈관계 허탈에 대한 효과적인 확정 해독제에서 개념이 확장되어 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제들과 같은 비국소마취제 계통의 지질 친화적인 약물(Lipophilic Drugs)의 중독의 해독제로서 각광받고 있다²¹⁻²⁴⁾.

하지만 약물들과 달리 초오속과 같은 식물들을 대상으로 한 지질친화성 유무에 대한 연구는 없었으며, 초오 중독 시 IFE 치료가 성공한 연구는 1예가 보고된 바 있다²⁴⁾. 저자들은 아코니틴이 심근세포내의 나트륨 채널과 칼슘 채널에 작용하여 심장독성을 일으키는 기전을 가지며 IFE 치료가 지질 침전이나 심장 대사 강화를 통해 베타 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 과량 섭취에 의한 독성 발생 시 체내 항상성을 유지한다는 점에 착안하여 본 증례에서 2시간 이상 지속된 기존의 아미오다론 치료에도 부정맥의 호전 효과를 보이지 않았던 환자에게서 IFE 치료를 시도하였고 결과적으로 심실 빈부정맥이 정상리듬으로 전환되는 호전을 경험하였다. 하지만 아미오다론 치료가 시간이 지나 효과를 나타냈을 가능성도 완전히 배제 하지 못하며 기존에 인정되고 있는 아미오다론 치료를 하지 않고 단독으로 IFE 치료만을 시행했을 때 발생할 수 있는 윤리적 문제 가능성 때문에 본 증례에서 IFE 치료의 효과를 완전히 입증할 수는 없었다. 추후 초오를 포함한 독성 식물들의 지질친화성 여부에 대한 연구와 기존에 초오 중독시에 인정되고 있는 아미오다론 치료에 IFE 치료가 첨가된 치료 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

감사의 글

항상 제게 능력 주시는 하나님께 존귀와 감사를 돌립니다.

참고문헌

1. Aconitum, Korea Biodiversity Information System website; Available from: www.nature.go.kr/index.jsp. [cited 2016 25. May].
2. Chan TY. Aconitum Alkaloid Poisoning Because of Contamination of Herbs by Aconite Roots. *Phytother Res* 2016;30:3-8.
3. Chan TY. Contributory factors in herb-induced fatal aconite poisoning. *Forensic Sci Int* 2012;223:40-3.
4. Schmeller T, MW. Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications. Chapter 18 Utilization of Alkaloids in Modern Medicine., New York: Plenum Press. 1998;436.
5. Ono T, Hayashida M, Uekusa K, Lai CF, Hayakawa H, Nihira M et al. An accidental case of aconite poisoning due to Kampo herbal medicine ingestion. *Leg Med (Tokyo)* 2009;11:132-5.
6. Jaiswal Y, Liang Z, Ho A, Wong L, Yong P, Chen H et al. Distribution of toxic alkaloids in tissues from three herbal medicine Aconitum species using laser micro-dissection, UHPLC-QTOF MS and LC-MS/MS techniques. *Phytochemistry* 2014;107:155-74.
7. Chan TY. Incidence and Causes of Aconitum Alkaloid Poisoning in Hong Kong from 1989 to 2010. *Phytother Res* 2015;29:1107-11.
8. Lin CC., Phua DH, Deng JF, Yang CC. Aconitine intoxication mimicking acute myocardial infarction. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:782-5.
9. Tan, Y, Tan Y. A preliminary analysis on the detoxified recipe and medicines for aconite intoxication in Wu shi er bing fang (Formularies for 52 kinds of disorders). *Zhonghua Yi Shi Za Zhi* 2002;32:216-7.
10. Hisashi Y, Atsushi D, Hitoshi I, Norio A. Aconitine facilitates spontaneous transmitter release at rat ventromedial hypothalamic neurons. *British Journal of Pharmacology* 2002;135:816-22.
11. YT So, H.F., KL Chung, CY Hung, CW Kam, A case of Chuanwu and Fuzi poisoning. *Hong Kong j. emerg. med* 2000;7:230-33.
12. Department of Health. 2011. Aconitine poisoning. *Poisoning Watch* 4:1-7.
13. Choi DI, Jin YH, Lee JB. Aconitine Intoxication Following Ingestion of Folk Recipes Containing Aconitum Species. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13:175-180.
14. Kim SC, Ha YR, Kim YS, Kim HJ. An Outbreak of Caowu-intoxication after Drinking Home-brewed Alcohol. *J Korean Soc Emerg Med* 2008;19:339-45.
15. Kim YS, Cho JH, Park CW, Lee HY, Lee BK, Kim HJ et al. A Case of Aconitum Intoxication After Ingestion of a Large Amount of Aconitine Decoction in a Suicide Attempt. *J Korean Soc Emerg Med* 2010;21:720-23.
16. Clara A, Rauch S, Uberbacher CA, Felgenhauer N, Druge G. High-dose magnesium sulfate in the treatment of aconite poisoning. *Anaesthetist* 2015;64:381-4.
17. Kim YJ, Kim OG, Jang JG, Rhee I, Kim WY. Intractable Ventricular Arrhythmia Induced by Aconite and its Successful Treatment with Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *J Korean Soc Emerg Med* 2014;25:471-5.
18. Yeih DF, FT Chiang, SK Huang. Successful treatment of aconitine induced life threatening ventricular tachyarrhythmia with amiodarone. *Heart* 2000;84:1-2.

19. Kim TK, Jin SC, Kim SJ, Choi WI. Analysis of QTc Prolongation Related to Arrhythmia in Patients with Aconitine Intoxication J Korean Soc Emerg Med 2013; 24:548-55.
20. Beike J, FL., Wood M, Brinkmann B, K?hler H. Determination of aconitine in body fluids by LC-MS-MS. Int. J. Legal Med 2004;118:289-93.
21. Abdi A, E Rose, M. Levine. Diphenhydramine overdose with intraventricular conduction delay treated with hypertonic sodium bicarbonate and i.v. lipid emulsion. West J Emerg Med 2014;15:855-8.
22. Bartlett D. Intravenous lipids: antidotal therapy for drug overdose and toxic effects of local anesthetics. Crit Care Nurse 2014;34:62-6.
23. Rothschild L., Sarah B, Sarah O, Guy W. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2010;18:51:1-8.
24. Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. J Emerg Med 2015;48(3):387-97.