

## 초오 중독 환자에서 나타나는 부정맥은 교정 QT 간격 연장과 어떤 관계를 보이는가?

계명대학교 의과대학 동산의료원 응급의학교실

김태권 · 진상찬 · 김성진 · 최우익

### Analysis of QTc Prolongation Related to Arrhythmia in Patients with Aconitine Intoxication

Tae-Kwon Kim, M.D., Sang-Chan Jin, M.D., Sung-Jin Kim, M.D., Woo-Ik Choi, M.D.

**Purpose:** This study examined the association between the prolongation of heart rate-corrected QT (QTc) and arrhythmia in patients with aconitine intoxication.

**Methods:** A 13-year retrospective study of patients with aconitine poisoning treated at emergency departments between March 2002 and May 2013 was conducted. The EKGs obtained within 4 hours after the ingestion of aconitine were analyzed to measure the QT and QTc intervals. The QT interval was manually measured and QTc was obtained using Bazett's formula. The patients were divided into a normal QTc group and a prolonged QTc group (prolonged QTc interval defined as >450 ms in men and >470 ms in women). General characteristics, clinical features, laboratory results, and abnormal EKG findings of the two groups were compared.

**Results:** Forty-one patients were enrolled in this study. The mean QTc intervals of the normal QTc group (n=20) and prolonged QTc group (n=21) were  $446.4 \pm 18.2$  ms and  $500.6 \pm 18.1$  ms, respectively. The prolonged QTc group had a significant presence of arrhythmia compared with the normal QTc group. Arrhythmia occurred in two of the 20 normal QTc group patients and 17 of the 21 prolonged QTc group patients ( $p < 0.001$ ). Premature ventricular contractions were observed in one normal QTc patients and in 17

prolonged QTc patients ( $p < 0.001$ ). Ventricular arrhythmias were the most common arrhythmia in both groups. A bundle branch block occurred in 12 patients, all from the prolonged QTc group ( $p < 0.001$ ). Eleven of 12 patients with a bundle branch block had their electrocardiogram return to normal.

**Conclusion:** A prolonged QTc interval within 4 hours after ingestion of aconitine is a significant predictor of arrhythmia. Serial measuring of the QTc interval is recommended to predict arrhythmia.

**Key Words:** Aconitine, Cardiac Arrhythmia

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

## 서 론

초오는 보통 초오속(aconitum species) 식물의 뿌리를 통틀어 가리키는 것으로 향염, 강심, 진통, 혈류 증가 등의 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있어 예로부터 관절통, 급성 복통, 신경계 등의 치료에 민간요법으로 많이 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 그 뿌리나 줄기에는 동속의 식물이 공통적으로 갖고 있는 맹독성의 aconitum 알칼로이드가 함유되어 있어 과다 복용하였을 때 심혈관계의 독작용으로 인하여 심실기외수축, 심실빈맥, 결합 이소성 박동, 각차단(bundle branch block) 등과 같은 다양한 형태의 심부정맥이나 저혈압 발생이 흔하며, 심지어는 심실세동과 같은 치명적인 심부정맥으로 사망에 이를 수 있다<sup>1)</sup>.

Aconitine에 의해서 부정맥이 발생하는 기전은 aconitine이 나트륨 통로수용체에 작용하여 세포내로 나트륨 유입을 증가시킴에 따라 심근세포의 나트륨이온과 칼슘이온의 항상성 이상이 생기기 때문으로 알려져 있으며, 지속적인 나트륨의 유입으로 인한 탈분극으로 재분극이 지연되면서 심근세포의 활동전위 증가 및 심전도에서 QT 간격의 연장이 일어나게 된다<sup>2,3)</sup>.

책임저자: 최 우 익

대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 동산의료원 응급의학교실

Tel: 053) 250-7609, Fax: 053) 250-7028

E-mail: emtaegu@dsmc.or.kr

접수일: 2013년 9월 4일, 1차 교정일: 2013년 9월 6일

게재승인일: 2013년 9월 26일

표면 심전도에서 QT 간격의 연장은 심각한 심실성 부정맥의 발생과 연관되어 심혈관계 질환의 이환률 및 사망률과 관련되어 있음은 잘 알려진 사실이며, 뇌졸중, 만성 신부전, 일산화탄소 및 유기인제 중독 등 다양한 질환에서 그 연관성에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다<sup>4-8)</sup>. 그러나 초오 증독에서 발생하는 QT 간격의 연장과 부정맥 발생과의 관계에 대한 연구는 동물 실험 외에는 아직까지 없는 실정이며, 이에 이번 연구에서는 초오 증독 환자에서 QT 간격을 측정하여 QTc 간격 연장 유무에 따라 발생하는 부정맥의 종류와 빈도의 차이를 비교 분석하고, 이를 통해 초오 증독 환자에서 QTc 간격 연장이 부정맥 발생의 예측인자로서 의의가 있는지 확인해 보고자 하였다. 아울러 QTc 간격 연장 유무에 따른 증상 및 혈액학적, 혈액학적 차이, 그리고 재원 기간의 차이 등도 비교 분석해 보았다.

## 대상과 방법

### 1. 연구 대상

이번 연구는 계명대학교 동산의료원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었다. 2002년 3월부터 2013년 5월까지 계명대학교 동산의료원 응급의료센터로 내원하여 초오 증독으로 진단 및 치료받은 환자들 중에서 내원 시 심정지 상태로 인해 초기 심전도 검사가 불가능했던 1례와 내원 당시 시행한 심전도에서 이미 심방 조동 및 세동, 방실 접합부 박동, 심실 조기 박동, 심실 빈맥, 염전성 빈맥 등의 부정맥 소견을 보여 부정맥 발생 이전의 심전도에서 QT 간격을 확인할 수 없었던 12례, 그리고 초오 이외에 다른 약물을 함께 음독하였던 2례를 제외한 총 41명을 연구 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

의무 기록을 바탕으로 환자의 연령, 성별, 과거력, 내원 당시 혈압 및 심박수, 임상 증상, 초오의 복용 형태와 목적, 초오 복용 후 증상 발현까지의 시간 및 응급실 내원까지의 시간, QTc 간격의 연장 유무, 부정맥 및 이상 파형의 발생 유무, 내원 중 저혈압 발생 유무, 혈액 검사 결과, 내원 후부터 퇴원 시까지의 재원 기간 등을 후향적으로 조사하였다.

각 환자에서 응급실을 내원한 후부터 퇴원할 때까지 반복적으로 시행한 모든 심전도 결과를 분석하였고, 심전도는 표준 12 유도 자동 심전도기(CardioMax FX-7402, Fukuda Denish USA)를 이용하여 25 mm/s의 속도와 10 mm/mV로 기록하였다. QT 간격은 T파가 가장 높은 유도를 선택하여 QRS 복합체의 시작점부터 T파의 끝부분까지 측정하였고 연속된 세 주기의 평균값을 구하였으며, 컴퓨터

에 저장된 심전도 사진을 자체 프로그램을 이용하여 600배 확대 후 1 mm까지 측정 가능한 일반자(오차범위: 2 ms)를 이용하여 수기 측정하였다. 심박수에 따른 QT 간격 변이를 교정한 QTc 간격은 보편적으로 사용하는 Bazett 공식( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ )을 이용하여 계산하였다. 부정맥, 이상 파형 등에 관한 심전도 판독은 응급의학과 4년차 전공의가 일차적으로 하였고, 심장 내과 전문의가 이차 검증을 하였다. 동성 부정맥, 동성 정지, 심방성 조기 수축, 심방성 빈맥, 심방 조동, 심방 세동, 방실 접합부 리듬, 방실 접합부 빈맥, 심실성 조기 수축, 심실 빈맥, 심실 세동, 염전성 빈맥, 방실 차단, 각차단을 부정맥으로 정의하였고, 동성 서맥과 동성 빈맥은 다른 부정맥에 비하여 초오 음독으로 인한 영향 외에 다른 생리적 원인으로 쉽게 발생할 수 있다고 판단하여 이번 연구의 부정맥 범주에서 제외하였다.

QTc 간격 연장과 부정맥 발생과의 관계를 알아보기 위해 QTc 간격 연장 유무에 따라 두 개의 군으로 분류하였다. 초오 음독 후 4시간 이내에 시행한 심전도들 중에서, QTc 간격 연장이 한번도 없었던 환자를 정상 QTc군으로 하였고, QTc 간격 연장이 한번이라도 있었던 환자를 연장 QTc군으로 분류하였다. 단, 초오 음독 후 4시간 이내에 부정맥이 발생한 환자의 경우, QTc 간격 연장과 부정맥 발생과의 선후 관계를 분명히 하기 위해, 부정맥 발생 이전의 심전도들 중에서 QTc 간격 연장이 없었다면 정상 QTc군으로 분류하였고 QTc 간격 연장이 있었다면 연장 QTc군으로 분류하였다. 각 환자들의 표본 QTc 간격은 초오 음독 후 4시간 이내에 시행된 심전도들 중에서 가장 큰 값의 QTc 간격으로 하였고, 4시간 이내에 부정맥이 발생한 환자의 경우는 부정맥 발생 이전에 시행된 심전도들 중 가장 큰 값의 QTc 간격을 선택하였다. QTc 간격 연장은 남녀 간에 차이를 근거하여, 남자는 450 ms, 여자는 470 ms를 초과하는 경우로 정의하였다<sup>9)</sup>.

응급실 내원 당시의 혈액 검사 결과를 분석하기 위해서 QTc 간격과 부정맥, 전도장애 등에 영향을 줄 수 있는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 염소 이온 등의 전해질과 혈청 심근 효소를 조사하였고, 그 외 일반적인 약물 중독과 관련이 있는 간 효소 수치, 혈청 크레아티닌(creatinine) 수치, 혈청 크레아티나아제(creatine kinase, 이하 CK) 수치, 그리고 일반 혈액 검사 항목을 추가하였다. 심근 효소인 Troponin-I의 정상치는 <0.10 ng/mL, CK-MB의 정상치는 <5 ng/mL, CK의 정상치는 <400 U/L로 각각 정의하였다.

복용한 aconitum 알칼로이드의 농도와 복용 후 aconitum 알칼로이드의 혈중 농도는 측정 장비의 부재로 확인할 수 없었으며, 병력 청취로 확인된 초오의 복용 형태를 통해 간접적으로 비교하였다.

모든 통계학적 방법은 IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 분석하였다. 두 군의 연속변수는 정규분포를 따르는 경우

Student's *t*-test를 이용하였고, 정규분포를 따르지 않을 경우는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 범주형 변수는 Chi-Square test, Fisher's exact test, linear-by-linear association을 이용하여 독립성 검정 및 경향성 분석을 하였다. 통계량의 표기는 평균±표준편차로 하였고, 정규분포를 따르지 않을 경우에는 중앙값(2분위수값-4분위수값)으로 표기하였으며, *p*값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 두었다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 일반적 특징

연구 기간 동안 전체 초오 증독 환자 수는 총 41명으로 남자는 21명, 여자는 20명이었다. 정상 QTc군에서는 남

자가 10명, 여자가 10명이었고, 연장 QTc군에서는 남자 11명, 여자 10명으로 두 군 사이에 유의한 성별 차이는 없었다(*p*=0.879). 대상 환자의 평균 나이도 정상 QTc군에서 65.7±12.7세, 연장 QTc군에서 69.7±10.3세로 두 군 간에 유의한 연령차이를 보이지 않았다(*p*=0.218). 복용 목적에 따른 분류에서는 전체 환자 중에서 건강보조제로 먹은 환자가 27명(66%)으로 가장 많았고, 자살 목적으로 먹은 환자와 진통 효과를 위해 먹은 환자가 각각 7명(17%)씩이었으며 이 역시도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(*p*=0.922). 초오 복용 방법에 있어서는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였는데 정상 QTc군에서는 초오를 달여서 마신 경우가 20명 중 9명(45%)으로 가장 많았고, 연장 QTc군에서는 생으로 먹은 환자가 21명 중 13(62%)명으로 가장 많았으며 달여서 마신 경우는 5명(23%)이었다(Table 1). 그러나 초오 복용 방법에 따른 증상 발현의 시간 차이와 발생한 증상의 차이는 통계적으로 유의한 소견

**Table 1.** Comparison of clinical characteristics.

	Normal QTc group n=20	Prolonged QTc group n=21	<i>p</i> -value
Sex			
Male	10	11	0.879
Female	10	10	
Age (year)	65.2±12.7	69.7±10.3	0.218
Type of ingestion			
Boiled	9	5	0.017
Folk recipes	4	1	
Alcohol tincture	3	2	
Raw	4	13	
Purpose for administration			
Strengthening medicine	13	14	0.922
Analgesics	4	3	
For suicide	3	4	
Time course			
From ingestion to ED arrival (min)	167.0±59.3	146.7±55.1	0.263
From ingestion to symptom onset (min)	74.5±25.4	58.6±27.8	0.063
From ED arrival to discharge (hours)	17.5 (12.3-22.0)	25.8 (19.1-40.9)	0.006
Hypotension	3	14	0.010
Initial blood pressure			
Systole (mmHg)	105.5±18.8	93.8±19.8	0.060
Diastole (mmHg)	66.5±15.0	56.1±20.6	0.088
Initial heart rate (BPM)	79.7±25.2	82.7±18.9	0.666
Past medical history			
Hypertension	8	9	0.752
Diabetes mellitus	3	2	
Cardiovascular disease	1	1	
Symptoms			
Gastrointestinal	13	14	0.140
Neurologic	9	15	
Cardiovascular	0	3	

ED: Emergency department, min: minutes, BPM: beats per minute

을 보이지 않았다.

정상 QTc군과 연장 QTc군 간에도 초오 증독으로 발생한 증상에는 유의한 차이가 없었으며, 전체 환자 중 오심, 구토, 복통 등의 위장 장애 증상이 총 27례(50%)를 보여 가장 많은 빈도를 차지하였다. 손발 저림, 구강 주위 이상 감각, 사지 저림 및 위약감 등의 신경학적 증상이 24례(44%)이었고, 흉통, 흉부 불편감, 심계항진 등의 심혈관계 증상이 3례(6%) 순으로 조사되었다. 내원 기간 중에 수축기 혈압이 90 mmHg 이하이거나 이완기 혈압이 60 mmHg 이하인 저혈압 소견을 보인 경우는 정상 QTc군에서 20명 중 3명(15%), 연장 QTc군에서 21명 중 14명(67%)으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.010$ ). 또한 본원 내원 후부터 퇴원 시까지의 재원 기간에 있어서도 유의하게 연장 QTc군이 정상 QTc군에 비해서 약 8시간 가량 오래 재원한 것으로 나타났다( $p=0.006$ ). 초오 복용 후 증상 발생까지의 시간에서는 두 군 간에 유의한 차이는 없었고, 전체 초오 증독 환자의 복용 후 증상 발생까지의 평균 시간은 66분이었으며 20분에서 120분까지 다양하게 나타났다. 그 외 내원 당시의 혈압과 심박수, 기저 질환, 초오 복용 후 응급실 내원까지의 시간 등에서도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

## 2. QTc 연장 유무와 혈액 검사결과의 비교

정상 QTc군에서 CK-MB의 상승이 있는 환자는 없었으며, 연장 QTc군에서는 5명(24%)이 CK-MB의 상승 소견을 보였으나 평균값에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. CK의 경우에는 정상 QTc군에서는 의미 있는 상승을 보인

환자는 없었고, 연장 QTc군에서는 4명(19%)이 상승된 소견을 보였으며, CK의 평균값도 연장 QTc군에서 정상 QTc군에 비해서 유의하게 높은 것으로 나타났다(Table 2). Troponin-I는 정상 QTc군에서 3명(15%), 연장 QTc군에서 4명(19%)이 정상보다 높은 수치를 보였으며 평균값에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. QTc 간격에 영향을 줄 수 있는 전해질 수치 이상은 초오 증독 환자에서 단 한명도 없었으며, 그 외의 혈액 검사결과에서도 두 군 간에 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 2).

## 3. QTc 연장 유무와 심전도 변화

환자들의 심전도에서 평균 QT 간격은 정상 QTc군이  $417.0 \pm 36.0$  ms, 연장 QTc군이  $442.8 \pm 40.5$  ms이었고, Bazett 공식으로 계산된 평균 QTc 간격은 정상 QTc군이  $446.4 \pm 18.2$  ms, 연장 QTc군은  $500.6 \pm 18.1$  ms이었다.

QTc 간격 연장 유무에 따라 두 군 간에는 통계적으로 유의한 부정맥의 발생 빈도 차이를 보였다( $p<0.001$ ). 정상 QTc군에서는 총 20명의 환자 중 2명(10%)에서 부정맥이 발생하였으며, 한 명은 초오 음독 후 3시간 뒤에 시행한 심전도에서 정상 QTc 간격을 보였으나 음독 4시간 10분이 지나서 심방 세동이 발생하였고, 다른 한명은 음독 후 1시간 20분 뒤에 시행한 심전도에서 정상 QTc 간격을 보였으나 음독 3시간 20분 후에 심실 조기 수축이 발생하였다. 연장 QTc군에서는 21명 중 17명(81%)에서 부정맥이 관찰되었고 17명 모두에서 심실 조기 박동이 발생하였으며, 이들 17명의 초오 음독 후부터 부정맥 발생까지의 평균 시간은 약 2시간 50분이었고, 최단 시간은 68분, 최장 시간

**Table 2.** Comparison of laboratory data.

Initial laboratory findings on ED arrival	Normal QTc group n=20	Prolonged QTc group n=21	p-value
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	$8797.5 \pm 2724.9$	$8041.9 \pm 2184.1$	0.332
Hemoglobin (g/dL)	$12.9 \pm 1.7$	$13.1 \pm 1.4$	0.810
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$286.7 \pm 64.3$	$256.1 \pm 62.1$	0.130
PT (sec)	$10.6 \pm 0.5$	$11.0 \pm 0.9$	0.058
aPTT (sec)	$24.3 \pm 3.1$	$26.3 \pm 3.8$	0.080
AST (IU/L)	27.0 (23.3-30.8)	33.0 (23.0-49.5)	0.324
ALT (IU/L)	21.0 (17.0-30.8)	22.0 (15.5-40.0)	0.078
CK (U/L)	88.4.0 (71.9-146.8)	132.0 (97.5-305.0)	0.021
CK-MB (ng/mL)	1.4 (0.5-2.4)	1.6 (0.7-5.1)	0.234
Troponin-I (ng/mL)	0.04 (0.04-0.07)	0.04 (0.04-0.05)	0.420
BUN (mg/dL)	$17.7 \pm 5.5$	$21.6 \pm 7.4$	0.062
Serum creatinine (mg/dL)	$1.1 \pm 0.3$	$1.2 \pm 0.3$	0.341
Na (mmol/L)	$143.1 \pm 4.0$	$143.6 \pm 4.7$	0.681
K (mmol/L)	$4.1 \pm 0.4$	$4.1 \pm 0.4$	0.961
Ca (mg/dL)	$9.4 \pm 0.5$	$9.6 \pm 0.8$	0.373

WBC: white blood cell, PT: prothrombin time, aPTT: activated partial thromboplastin time, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, CK: creatine kinase, BUN: blood urea nitrogen.

은 5시간이었다. 연장 QTc군에서 부정맥이 발생한 17명 중 14명은 심실 조기 박동 이외에 심실 빈맥, 심방 세동, 1도 방실 전도 장애, 각차단 등의 다른 부정맥이 함께 관찰되었고, 이들 중 1명은 심실 조기 박동, 심실 빈맥, 심방 세동, 각차단이 발생하여 4가지의 다른 부정맥들이 시간 경과에 따라 관찰되기도 하였다. 부정맥 발생에 대한 QTc 간격 연장의 민감도는 89.5% (95% 신뢰구간, 89.4-89.6), 특이도는 81.8% (95% 신뢰구간, 81.6-82.0), 양성 예측도는 81.0% (95% 신뢰구간, 80.8-81.2), 음성 예측도는 90.0% (95% 신뢰구간, 89.9-90.1)였다.

초오 증독으로 발생한 여러 부정맥들 중에 두 군 간에 유의한 차이를 보인 부정맥은 심실 조기 박동과 각차단이었다. 심실 조기 박동은 가장 많이 발생한 부정맥으로 정상 QTc군에서 1명(6%), 연장 QTc군에서 17명(94%)이 관찰되어 QTc 간격의 연장이 심실 조기 박동의 발생과 유의성을 갖는 것으로 나타났다( $p < 0.001$ ). 또한 심실 조기 박동이 나타난 환자들 중 1분에 5회 이상 심실 조기 박동이 나타나는 잦은 심실 조기 박동(frequent premature ventricular contraction)의 경우에도 연장 QTc군에서만 15명(71%)이 관찰되어 이 또한 통계적 유의성을 가지는

것으로 나타났다( $p = 0.014$ ). 각차단의 경우 심실 조기 박동 다음으로 많이 발생한 부정맥으로, 부정맥이 발생한 총 17명의 환자 중 12명(71%)에서 관찰되었고 모두 연장 QTc군 환자들에서 발생하여 두 군 간에 유의한 차이를 보였으며( $p < 0.001$ ), 우각차단이 8명, 좌각차단이 4명으로, 우각차단의 경우에도 두 군 간에 유의한 차이를 나타내었다( $p = 0.003$ ). 각차단이 발생한 12명의 환자 중 10명이 24시간 이내에 각차단이 소실된 상태로 퇴원하였고, 2명은 각차단이 지속되는 상태로 퇴원하였으며, 이후 1명은 외래 추적 관찰에서 각차단 소실을 확인할 수 있었다. 심방 조기 박동, 1도 방실 전도 장애, 심방 세동, 심실 빈맥의 경우에는 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며, 이상 파형은 T 파 역전과 ST 분절 하강이 있었지만 이들 역시 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

## 고 찰

이번 연구에서 저자들은 초오 증독 환자들의 심전도에서 나타나는 QTc 간격 연장과 부정맥 발생과의 연관성 및

**Table 3.** Comparison of corrected QT interval and electrocardiographic findings.

	Normal QTc group n=20	Prolonged QTc group n=21	p-value
QT interval (msec)	417.0 ± 36.0	442.8 ± 40.5	0.038
QTc interval (msec)	446.4 ± 18.2	500.6 ± 18.1	<0.001
Number of patients with arrhythmia	2	17	<0.001
Arrhythmia			
presence of PVC	1	17	<0.001
frequent PVC*	0	15	<0.001
grouped PVC <sup>†</sup>	0	5	0.048
PAC	0	2	0.488
Atrial fibrillation	1	3	0.606
Ventricular tachycardia	0	3	0.232
AV block (Type I)	0	3	0.232
presence of BBB	0	12	<0.001
RBBB	0	8	0.003
LBBB	0	4	0.107
Abnormal wave			
T wave inversion	3	8	0.159
ST segment depression	1	2	1.000
Treatment			
DC cardioversion	0	2	0.488
Vasopressor	3	12	0.009
Amiodarone	5	14	0.007
Lidocaine	0	2	0.488

QTc: corrected QT, PVC: Premature ventricular contraction, PAC: Premature atrial contraction, BBB: bundle branch block, RBBB: Right bundle branch block, LBBB: Left bundle branch block, AV: Atrioventricular, DC: Direct current.

\* Five or more PVCs per minute

† Groups of two or more PVCs

QTc 간격 연장 유무에 따른 임상 경과의 차이를 알아보고자 하였다. 연구 결과, 초오 음독 후 4시간 이내의 심전도에서 QTc 간격 연장이 발생하면 부정맥 발생 가능성이 높으며 다양한 부정맥이 나타날 수 있고, 특히 심실 조기 박동 등의 심실성 부정맥과 각차단이 빈번하게 발생함을 확인할 수 있었다. 또한 초오를 끊이지 않고 생으로 복용했을 경우에는 QTc 간격이 연장될 가능성이 높으며, QTc 간격의 연장이 있을 경우 재원 중에 저혈압이 발생할 가능성이 높고 재원 기간도 더 길어지는 것을 확인하였다.

초오가 가지고 있는 주요 독성 물질은 aconitine, mesaconitine, hypaconitine과 같은 C<sub>19</sub>-diterpenoid 알칼로이드로서 aconitine과 mesaconitine은 비슷한 독성을 가지고 있으며 hypaconitine은 aconitine과 mesaconitine보다 축삭돌기의 나트륨 통로에 보다 선택적으로 작용하여 신경근육 전달을 막는데 더 강력하게 작용하는 것으로 알려져 있다<sup>10</sup>. 초오 중독에서는 이러한 aconitum 알칼로이드의 함량이 그 임상적 중증도에 있어 가장 중요한 영향을 미치게 되는데, 실제로 초오속 식물의 뿌리에 가장 많이 알칼로이드가 함유되어 있으며 꽃, 잎이나 줄기 순으로 알칼로이드의 함량이 점차 낮아지게 된다. 또한, aconitum 알칼로이드의 함량은 식물의 종류, 위치, 재배 시간에 따라 달라지며 가공 방법의 차이와 적절성에 따라서도 큰 차이를 보일 수 있다. 초오를 끓일 경우에는 aconitine이 가수분해되어 이전보다 10%의 독성을 가지는 benzoylaconitine으로 변화될 수 있으나, 티ंक제(aconitine tincture)의 형태로 사용하게 되면 일반적으로 초오를 끊이지 않게 되고 aconitum 알칼로이드가 알코올에 잘 용해되기 때문에 높은 독성을 나타내게 된다. 이번 연구에서 복용한 초오의 부위와 양, 복용 방법에 따른 혈중, 요중 aconitum 알칼로이드의 농도를 확인할 수는 없었으나 초오 복용 방법 중에서 생으로 먹은 경우에 QTc 간격의 연장을 주로 확인할 수 있었으며, 초오를 끓여 먹은 등의 다른 복용 방법에 비하여 생으로 먹은 경우가 보다 높은 독성을 가지는 것으로 추측된다.

표면 심전도에서 QT 간격은 심근의 탈분극과 재분극을 반영하는 지표로서 심근불응도와 심근의 전기적 안정성을 반영한다. 하지만 QT 간격은 심박동수의 변화에 많은 영향을 받기 때문에 교정 QT 간격(corrected QT interval, QTc)을 임상적으로 많이 이용하게 된다. 이런 교정 QT 간격을 계산하기 위해 여러 공식들을 사용할 수 있으나 이번 연구에는 일반적으로 가장 흔하게 사용하는 Bazett 공식을 이용하였다. 한편, QT 간격은 심박동수 뿐만 아니라 선천적인 요소와 후천적인 요소에 의해서 영향을 받을 수 있다. 선천적으로는 칼륨 혹은 나트륨 통로의 단백을 결정하는 유전자의 이상이 세포막 이온 전류 흐름의 장애를 발생시켜 재분극의 연장과 QT 증가를 일으키며, 후천적으로는 항부정맥제, 전해질의 불균형, 심근 허혈, 저체온증, 심근

병증, 완전 방실차단, 음주, 비만, 교감신경계의 과민반응에 의한 자율신경의 부조화 등이 QT 간격에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>11,12</sup>.

초오 중독 환자의 심전도에서 나타나는 QTc 간격의 연장은 aconitum 알칼로이드가 심장 세포의 이온 채널에 작용함으로써 일어나게 된다. aconitine과 mesaconitine 등은 심장 세포막의 전압 의존성 나트륨 채널의 알파 소단위 부위(voltage-dependent Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$ -subunit)에 위치한 신경접합부 II에 결합하여 나트륨 통로의 활성화 상태를 유지하게 함으로써 세포 내로 나트륨 이온의 유입을 증가시켜 세포를 지속적으로 탈분극시킨다<sup>2</sup>. 나트륨 이온의 유입이 지속되면 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger 및 L형 칼슘 이온 통로를 통한 칼슘 이온의 유입이 증가하게 되고, 이 칼슘 이온의 방아쇠 작용으로 근소포체내의 다량의 칼슘 이온이 세포질내로 유리되고 칼슘/칼모듈린 의존성 단백질 키나제(CaMKII)의 활성화가 일어난다. 이것이 세포내로 칼슘 이온을 유입시키는데 관여하는 여러 단백질들을 또다시 활성화시키면서 칼슘 이온의 세포내 유입이 가속화되어 활동 전위가 연장되는데, 이러한 활동 전위 연장이 표면 심전도 상에서 QTc 간격 연장으로 나타나게 되는 것이다<sup>13,14</sup>. 한편, 초오 중독에 의한 이러한 QT 증가와 부정맥 발생과의 연관성을 입증하려는 연구도 동물 실험을 통해 계속 보고되어 왔다. Jung 등<sup>4</sup>은 동물 실험을 통해서 aconitine이 활동 전위 연장과 QT 간격 연장을 일으키고 이로 인해 조기 후탈분극과 심실 조기 수축이 일어나는 것을 확인하였으며, 시간의 경과에 따라 심실 빈맥과 심실 세동이 연차적으로 일어나는 것을 보여주었다. Li 등<sup>15</sup>과 Wang 등<sup>16</sup>도 동물 세포 실험을 통해 aconitine이 활동 전위 및 QT 간격을 연장시키고 이후 조기 후탈분극과 부정맥이 발생함을 입증해 보였다. 이와 같이 많은 연구들에서 aconitine에 의한 QT 간격 연장과 이로 인해 발생하는 부정맥과의 연관성을 보고하였지만, 이들은 모두 동물 실험이었으며 임상에서 초오 중독 환자의 QTc 간격 증가와 부정맥 발생과의 연관성을 보여준 연구는 없었다는 점에서 이번 연구에 의의가 있다고 생각한다.

이번 연구에서 관찰된 부정맥의 종류는 기존의 다른 연구들이 보고하였던 부정맥의 범주를 벗어나지 않았으며 몇몇 연구와는 부정맥 종류에 따른 발생 빈도와 특징에 있어서도 유사성을 보였다. 여러 연구들에서 초오 중독이 심할 경우 심실성 부정맥이 가장 많이 발생함을 보고하였는데, 이번 연구 결과 또한 일치된 소견을 보여주었으며, Choi 등<sup>18</sup>과 Cho 등<sup>20</sup>은 각차단이 전체 발생한 부정맥의 약 37%와 24%의 빈도로 나타남을 보고하였는데 이번 연구 결과에서도 각차단이 전체 부정맥의 29%의 빈도로 발생하여 유사한 소견을 나타냈다<sup>17-19</sup>. 특히 Choi 등<sup>18</sup>의 경우 각차단이 발생한 환자들이 내원 1시간에서 12시간에 걸쳐 정상 심전도 소견으로 회복되었다고 보고하였는데, 이번 연

구에서도 12명의 각차단 환자 중 11명이 각차단을 소실되는 소견을 보여 유사한 특징을 보였다. 이러한 가역적인 각차단이 발생한 원인은 이번 연구에서 각차단이 발생한 12명이 모두 연장 QTc군에 속한 환자들이라는 점에서 유추해 볼 수 있었는데, 이는 aconitine으로 인한 심실 국소 부위의 활동 전위 연장과 이에 따른 불응기(refractory period)의 지속이 각차단 발생의 주된 기전으로서, 불응기가 지속되는 한 쪽 bundle branch에서 기능적인 전도 장애가 발생하여 우각 혹은 좌각형태의 편위된 전도가 나타나는 것으로 추측된다. 이러한 심실 조기 박동과 각차단 외에도 초오 중독 시에는 동성 서맥, 심방 조동 및 세동, 방실 접합부 박동, 심실 빈맥, 염전성 빈맥, 심실 세동, 방실 전도 장애 등 다양한 종류의 부정맥이 발생할 수 있으며, 많은 동물 실험을 통해 aconitum 알칼로이드가 이러한 각각의 부정맥들을 발생시키는 작용 기전이 밝혀지고 있다. Aconitine에 의한 심근 세포에서의 활동 전위 연장과 후탈분극, 그리고 활동 전위의 간격 교대(alternans)와 국소 전과차단, 전과 회귀(reentry) 등이 조기 박동과 빈맥의 발생 기전으로 생각되며, aconitine에 의한 중추 신경계에서의 GABA 및 아세틸콜린의 분비와<sup>21)</sup>, lappaconitine의 심장 미주신경 활성화 및 6-benzoylheteratisine의 나트륨 채널 불활성화 등과 같이 몇몇 aconitum 알칼로이드들의 작용이 서맥의 원인으로 생각된다<sup>4,22,23)</sup>. 또한 심한 동성 서맥에 의한 이탈 박동(escape rhythm) 또는 aconitine에 의한 나트륨 통로 활성화와 세포 내로 나트륨 이온 및 칼슘 이온의 지속적 유입에 따른 방실 결절의 자동능(automaticity) 증가가 방실 접합부 박동의 주요 기전인 것으로 생각된다<sup>24)</sup>.

이번 연구에서는 QTc 간격이 연장된 14명의 환자와 QTc 간격이 정상인 3명의 환자가 응급실 재원 중 저혈압 소견을 보였으며, 이를 통해 QTc 간격 연장이 있을 시 저혈압 발생 가능성이 유의하게 높음을 보여주었다. 그러나 실제로 QTc 간격이 연장되었던 14명은 모두 심실 조기 박동 및 심실 빈맥의 발생과 함께 저혈압이 동반되었으며 QTc 간격이 정상인 3명은 부정맥 발생이 없는 상태로 저혈압이 발생하여서, QTc 간격 연장으로 인한 부정맥 발생만을 저혈압의 원인으로 해석할 수 없을 것으로 생각되며 부정맥 발생 유무에 따라 두 가지 다른 기전으로 설명하는 것이 타당할 것이라 생각한다. 초오 중독으로 부정맥 발생 시 심방과 심실간의 조화로운 수축 운동이 되지 못하며 이로 인해 심실의 이완기 충만이 정상적으로 이루어지지 못하게 된다. 특히, 심실성 빈맥 발생 시 더욱 이러한 증상이 현저히 일어나게 되며 일회박출량(stroke volume)의 감소와 함께 저혈압이 유발될 것으로 생각된다. 실제 Sun 등<sup>25)</sup>은 심초음파 검사를 통해 심실 조기 박동이 있는 경우, 정상 동성 리듬에 비해 좌심실 박출분율(ejection fraction)과 심장박출지수(cardiac index)가 현저하게 떨어짐을 확인

하였고, 심실 조기 박동이 빈번하거나 QT 간격이 길어질수록 더욱 좌심실 박출분율과 심장박출지수가 떨어짐을 수치로 보여주었다. 한편, 초오 중독 환자에서 부정맥 발생 없이 나타나는 저혈압은 aconitum 알칼로이드의 종류에 따른 상반된 작용 때문으로 추측된다. Aconitum 알칼로이드에 속하며 aconitine 보다 약한 독성을 가지는 것으로 알려진 6-benzoylheteratisine, 1-benzoylnapelline, 14-benzoyltalatisamine은 aconitine과 마찬가지로 나트륨 이온 채널에 결합하지만 aconitine과 달리 나트륨 이온 채널을 활성화시키지 않고 오히려 억제하여 세포내로의 칼슘 이온의 유입을 방해하고 심근 수축력을 떨어뜨리는 작용을 한다<sup>22)</sup>. Lappaconitine도 aconitine, mesaconitine 보다 약한 독성을 가지나 같은 C<sub>19</sub>-diterpenoid 알칼로이드로서 나트륨 이온 채널의 억제를 통해 심근 수축력을 약화시키는 것으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 이렇듯 초오가 함유한 알칼로이드 성분의 조성에 따라, 저독성 aconitum 알칼로이드가 주된 작용을 하여 부정맥의 발생 없이도 저혈압이 발생할 수 있을 것으로 추측된다.

수십 년 전부터 초오 중독 환자들의 증례를 중심으로 aconitum 알칼로이드의 독물 동력학(toxicokinetics)에 대한 보고들이 시작되었고, 현재는 aconitum 알칼로이드의 농도를 측정할 수 있는 장비의 발달과 함께 독물 동력학 지표(toxicokinetics parameters)를 만들기 위한 임상 연구 등의 노력이 지속되고 있다<sup>27)</sup>. 그러나 아직까지도 다양한 aconitum 알칼로이드에 대한 독물 동력학은 확실히 밝혀져 있지 않으며 혈중 aconitum 알칼로이드 농도에 따른 부정맥 발생 가능성 및 기타 임상 증상과의 상호 관계 등도 제대로 정립되어 있지 않은 상태이다. 또한, 향후 이러한 지식들이 정립되더라도 이를 활용하기 위해 일개 병원에서 약초 내에 포함된 독성 성분을 분석하기 위해 측정 장비를 구비하는 것도 현실적으로 쉽지 않을 것이라 생각한다. 이러한 현실점에서 부정맥 발생의 예측 인자로서 QTc 간격 활용은 간편하고 실용적인 대안이 될 수 있을 것이라 생각한다. 또한 앞으로 초오 중독 환자에서 초기 및 추적 심전도의 QTc 간격 측정과 시간에 따른 QTc 변화 추이 및 부정맥 발생과의 상관관계 등을 분석하고 그 임상적 의의를 살펴보기 위한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구는 측정 장비의 부재로 인해 초오 중독 환자의 혈중, 요중 aconitum 알칼로이드의 농도를 측정하지 못하였고, 초오 중독 여부를 환자의 병력에만 의존하여 판단하였다. 또한 일개 대학병원 응급의료센터의 의료 기록만으로 후향적 연구가 진행됨으로써 초오 중독 환자의 표본 수가 적어, 심실 조기 수축과 각차단 이외의 다른 부정맥들과 QTc 간격 연장과의 유의성을 확인할 수는 없었다. 그리고 QT 간격에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인들을 모두 제어할 수 없었던 부분도 이번 연구의 제한점이었다.

## 결론

초오 음독 후 4시간 이내의 심전도에서 QTc 간격이 증가하면 부정맥이 발생할 가능성이 높으며, 특히 심실 조기 수축과 같은 심실성 부정맥과 각차단이 잘 발생할 수 있다. 이번 연구에서 초오 중독 환자의 심전도 분석을 통한 QTc 측정은 임상적 중증도와 심실성 부정맥 발생 가능성의 예측 인자로 활용될 수 있을 것이라 여겨진다.

## 참고문헌

- Chan TY. Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47:279-85.
- Cestele S, Catterall WA. Molecular mechanism of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*. 2000;82:883-92.
- Bers DM. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2001. p.133-60.
- Jung BC, Lee SH, Cho YK, Park HS, Kim YN, Lee YS, et al. Role of the alternans of action potential duration and aconitine induced arrhythmias in isolated rabbit hearts. *J Korean Med Sci*. 2011;26:1576-81.
- Gutser UT, Friese J, Heubach JF, Matthiesen T, Selve N, Wilffert B, et al. Mode of anti nociceptive and toxic action of alkaloids of Aconitium spec. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1998;357:39-48.
- Lee DJ, Lee CM, Park SH, Jung W, Park HK, Kim MC, et al. An association between the prolonged heart rate-corrected QT interval and global functional outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Korean Soc Emerg Med*. 2012;23:791-8.
- Min MK, Yoo S, Hong SW, Lee JY, Kim IS, Chung SP. Clinical significance of QT interval and cardiac enzyme in carbon monoxide poisoning. *J Korean Soc Emerg Med*. 2006;17:58-64.
- Ha TW, Han YJ, Yoo SJ. Scoring methods for prognosis of patients with acute severe organophosphate intoxication. *J Korean Soc Emerg Med*. 2009;20:673-9.
- Garson A. How to measure the QT interval - what is normal? *Am J Cardiol*. 1993;72:B14-6.
- Muroi M, Kimura I, Kimura M. Blocking effects of hypaconitine and aconitine on nerve action potentials in phrenic nerve-diaphragm muscles of mice. *Neuropharmacology*. 1990;29:567-72.
- Kim CH, Kim DH, Lim HL, Choi YA, Kwan J, Park KS, et al. A case report of male congenital long QT syndrome presented with aborted sudden cardiac death. *Korean J Med*. 2007;72:200-5.
- Kim HJ, Kang MJ, Chung LY, Lee SH, Chung EJ, Jung WT, et al. Clinical usefulness of corrected QT interval as an index of the severity in liver cirrhosis. *Kor J Gastroenterol*. 2000;35:334-42.
- Anderson ME. QT prolongation and arrhythmia: an unbreakable connection? *J Intern Med*. 2006;259:81-90.
- Fu M, Wu M, Wang JF, Qiao YJ, Wang Z. Disruption of the intracellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the cardiac excitation-contraction coupling is a crucial mechanism of arrhythmic toxicity in aconitine-induced cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354:929-36.
- Li Y, Tu D, Xiao H, Du Y, Zou A, Liao Y, et al. Aconitine blocks HERG and Kv1.5 potassium channels. *J Ethnopharmacol*. 2010;131:187-95.
- Wang YJ, Chen BS, Lin MW, Lin AA, Peng H, Sung RJ, et al. Time-dependent block of ultrarapid-delayed rectifier K<sup>+</sup> currents by aconitine, a potent cardiotoxin, in heart-derived H9c2 myoblasts and in neonatal rat ventricular myocytes. *Toxicol Sci*. 2008;106:454-63.
- Lee JH, Kim KR. A clinical study of aconitine poisoning. *J Korean Soc Emerg Med*. 1995;6:154-61.
- Choi DI, Jin YH, Lee JB. Aconitine intoxication following ingestion of folks recipes containing aconitum species. *J Korean Soc Emerg Med*. 2002;13:175-80.
- Kim WS, Lim SS, Kang HS, Choue CW, Kim KS, Song JS, et al. Cardiovascular aspects of aconitine poisoning. *Korean Circ J*. 2000;30:855-60.
- Cho WL, Jin YH, Jeong TO, Lee JB, Kang JH. Toxicologic features and management in aconitine intoxication following ingestion of herbal tablets containing aconitum species. *J Korean Soc Clin Toxicol*. 2008;6:104-9.
- Yamanaka H, Doi A, Ishibashi H, Akaike N. Aconitine facilitates spontaneous transmitter release at rat ventromedial hypothalamic neurons. *Br J Pharmacol*. 2002;135: 816-22.
- Friese J, Gleitz J, Gutser UT, Heubach JF, Matthiesen T, Wilffert B, et al. Aconitum sp. alkaloids: the modulation of voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels, toxicity and antinociceptive properties. *Eur J Pharmacol*. 1997;337:165-74.
- Chiao H, Pelletier SW, Desai HK, Rebagay WR, Caldwell RW. Effect of diterpenoid alkaloids on cardiac sympathetic efferent and vagal afferent nerve activity. *Eur J Pharmacol*. 1995;283:103-6.
- Amran MS, Hashimoto K, Homma N. Effects of sodium-calcium exchange inhibitors, KB-R7943 and SEA0400, on aconitine-induced arrhythmias in guinea pigs in vivo, in vitro, and in computer simulation studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310:83-9.
- Sun Y, Blom NA, Yu Y, Ma P, Wang Y, Han X, et al. The influence of premature ventricular contractions on left

- ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:295-9.
26. Heubach JF, Schule A. Cardiac effects of lappaconitine and N-deacetylappacon aconitine, two diterpenoid alkaloids from plants of the *Aconitum* and *Delphinium* species. *Planta Med*. 1998;64:22-6.
27. Zhang F, Tang MH, Chen LJ, Li R, Wang XH, Duan JG, et al. Simultaneous quantitation of aconitine, mesaconitine, hypaconitine, benzoylaconine, benzoylmesaconine and benzoylhypaconine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and pharmacokinetics evaluation of "SHEN-FU" injectable powder. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;873:173-9.