패류독소와 그 유사체의 분석방법, 오염 및 안전관리 현황

Analytical method, occurrence and safety management for shellfish toxins and their analogues

이상유†, 임주희, 문정우, 정태균, 박영은, 전향숙*, 최광식

Lee Sang Yoo†, Im Ju Hee, Moon Jung Woo, Jeong Tae Kyun, Park Young Eun and Chun Hyang Sook*, Kwang-Sik Choi

중앙대학교 생명공학대학 식품공학과, 제주대학교 해양생명과학과

School of Food Science and Technology, Chung-Ang University, Anseong 17546, Republic of Korea,
Department of Marine Life Science and Marine Science Institute, Jeju National University, Jeju 63243, Republic of Korea

서론

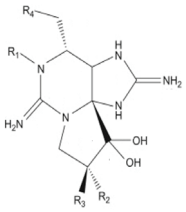
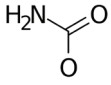
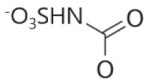
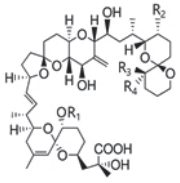
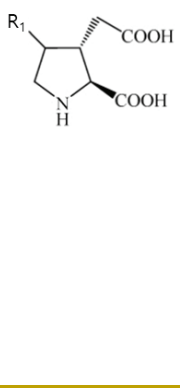
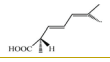
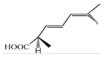
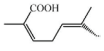
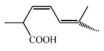
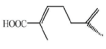
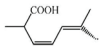
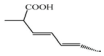
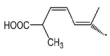
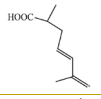
Harmful algal blooms (HAB)는 해양 식물성 플랑크톤의 과성장에 의해 나타나는 현상이다. 최근 지구온난화로 해수의 온도가 상승하면서 전세계적으로 HAB의 발생이 증가하고 있다. 높아진 해수온도는 HAB의 발생지역을 확장시켜 기존 발생하지 않던 지역에서 HAB의 발생을 야기할 수 있다. 자연에서 발견되는 수천종의 미세조류 중 약 300여종이 HAB에 관여하고 있으며 그중 약 100여종이 인간과 해양생물에게 중독을 일으키는 해양독소를 생성하는 것으로 알려져 있다.

미세조류에 의해 생성된 독소는 filter-feeding을 통해 섭식하는 이매패류 등을 통해 축적되며 독화된 이매패류를 사람이 섭취하는 경우 중독이 발생한다. 홍합은 시간당 약 20L의 해수를 여과할 수 있으며 HAB가 발생하는 기간에는 리터 당 수백만개의 미세조류 세포가 포함될 수 있다. 때문에 미세조류가 생성하는 독소의 양이 극히 미량이더라도 filter-feeding을 통해 고농도로 농축되어 중독을 일으킬 수 있다. 중독 증상에 따라 마비성 패독(paralytic shellfish poison, PSP), 설사성 패독(diarrheic shellfish poison, DSP) 및 기억상실성 패독(amnesic shellfish poison, ASP) 등으로 구분되며, 이 3종이 전 세계적으로 가장 빈번하게 발생하고 있다.

최근 지구온난화와 분석기술의 발달로 인해 기존 알려진 독소 외 다양한 유사체들(analogues)이 발견되고 있다. 이매패류 등 해양생물의 체내 대사에 의해 유사체간 상호전환이 발생하여 패류독소 유사체의 수가 날로 증가하고 있다. 발견된 유사체들의 구조적 특징에 따라 독력의 차이가 있어, 기준 독소와 비교한 독성의 상대적인 독성 값인 독성등가계수(toxic equivalency factor, TEF)를 안전관리에 활용하고 있다. 세계 각국에서 패류독소 및 그 유사체에 의해 독화된 패류가 공중보건상의 위해를 초래하는 것으로 보고되고 있다. 최근 국내에서도 소수 연구를 통해 패류독소 유사체를 생성하는 원인 조류와 독화 패류가 검출되고 있는 것으로 나타났다. 따라서 현재 국내외 공통적으로 PSP, DSP 및 ASP를 중심으로 기준치를 설

* Correspondence to: Hyang Sook Chun
Advanced Food Safety Research Group, BK21 Plus, School of Food Science and Technology, Chung-Ang University, Anseong 17546, Republic of Korea
Tel: +82-31-670-3290 Fax: +82-31-670-4853 E-mail: hschun@cau.ac.kr

Table 1. Toxin producer and structure of STX group, OA group and DA group

	Toxin	Backbone	R1	R2	R3	R4	Producer
PSP[1]	STX		H	H	H	 Carbamoyl	*Alexandrium* spp. *A. tamarence*, *A. catenella*, *A. fundyense*, *A. minutum*, *Gymnodinium* spp. *G. catenatum*, *Pyrodinium* spp. *P. bahamense*
	NEO		OH	H	H		
	GTX1		OH	H	OSO_3^-		
	GTX2		H	H	OSO_3^-		
	GTX3		H	OSO_3^-	H		
	GTX4		OH	OSO_3^-	H		
	GTX5		H	H	H	 N-sulfo carbamoyl	
	GTX6		OH	H	H		
	C1		H	H	OSO_3^-		
	C2		H	OSO_3^-	H		
	C3		OH	H	OSO_3^-		
	C4		OH	OSO_3^-	H		
	dcSTX		H	H	H	Decarbamoyl	
	dcNEO		OH	H	H		
	dcGTX1		OH	H	OSO_3^-		
	dcGTX2		H	H	OSO_3^-		
	dcGTX3		H	OSO_3^-	H		
	dcGTX4		OH	OSO_3^-	H		
DSP[2]	OA		H	CH_3	H	H	*Prorocentrum* spp. *P. lima*, *P. concavum*, *Dynophysis* spp. *D. acuta*, *D. caudata*, *D. fortii*
	DTX1		H	CH_3	CH_3	H	
	DTX2		H	H	H	CH_3	
	DTX3		Acyl	CH_3	CH_3	H	
ASP[3]	DA			–	–	–	*Pseudo-nitzschia* spp. *P. multiseries*, *P. australis*, *P. seriata*
	epi-DA			–	–	–	
	iso-DAA			–	–	–	
	iso-DAB			–	–	–	
	iso-DAC			–	–	–	
	iso-DAD			–	–	–	
	iso-DAE			–	–	–	
	iso-DAF			–	–	–	
	iso-DAG			–	–	–	
	iso-DAH			–	–	–	

[1] STX: saxitoxin, NEO: neosaxitoxin, GTX1: gonyautoxin 1, GTX2: gonyautoxin 2, GTX3: gonyautoxin 3, GTX4: gonyautoxin 4, B1(GTX5): gonyautoxin 5, B2(GTX6): gonyautoxin 6, C1: N-sulfocarbamoyl gonyautoxins 2, C2: N-sulfocarbamoyl gonyautoxins 3, C3: N-sulfocarbamoyl gonyautoxins 1, C4: N-sulfocarbamoyl gonyautoxins 4, dcSTX: decarbamoylsaxitoxin, dcNEO: decarbamoylneosaxitoxin, dcGTX1: decarbamoylgonyautoxin 1, dcGTX2: decarbamoylgonyautoxin 2, dcGTX3: decarbamoylgonyautoxin 3, dcGTX4: decarbamoylgonyautoxin 4.

[2] OA: Okadaic acid, DTX1: dinophysistoxin 1, DTX2: dinophysistoxin 2, DTX3: dinophysistoxin 3.

[3] DA: Domoic acid, epi-DA: epi-domoic acid, iso-DAA: iso-domoic acid A, iso-DAB: iso-domoic acid B, iso-DAC: iso-domoic acid C, iso-DAD: iso-domoic acid D, iso-DAE: iso-domoic acid E, iso-DAF: iso-domoic acid F, iso-DAG: iso-domoic acid G, iso-DAH: iso-domoic acid H.

정하여 안전관리가 이루어지고 있다. 그러나 국외에서는 PSP, DSP 및 ASP독소별 유사체를 고려한 기준치로 설정 및 개정하고 있으나, 국내의 경우, DSP를 제외하고는 유사체를 고려한 기준 관리가 이루어지지 않고 있다.

따라서 본고에서는 향후 국내 패류독소의 안전관리 강화에 도움이 되게 하고자 국내 관리 패류독소 PSP, DSP 및 ASP 유사체의 종류 및 특성, 분석법, 오염 및 안전관리 현황을 살펴보았다.

본론

국내 관리 패류독소와 유사체들의 종류 및 특성

국내관리 패류 독소인 PSP, DSP 및 ASP의 알려진 유사체의 구조 및 생성조류를 Table 1에 정리하였다.

PSP는 현재 가장 연구가 많이 되어 있는 패독으로 홍합, 가리비, 굴 등의 이매패류에서 주로 발견된다. 그 외 복어, 고등어 등의 어류에서도 발견되며 문어 등의 연체류에서도 발견되는 것으로 보고되었다. 주요 독성 증상으로 마비를 유발하기 때문에 마비성 패독이라고 불린다. 마비 증상의 메커니즘은 saxitoxin (STX) group 독소가 나트륨 채널과 결합하여 신호전달을 억제함으로써 발생하며 경미한 증상으로는 구역, 구토, 입술 주위의 마비부터 심각할 경우 호흡기 마비에 의한 사망에 이를 수 있다. 마비성 패독 중 가장 대표적인 것은 STX로 *Alexandrium* (*A.*) spp., *Gymnodinium* (*G.*) spp., *Pyrodinium* (*P.*) spp. 등의 와편모조류(Dinoflagellates)가 생성하는 것으로 알려져 있다. 국내의 경우 마비성 패독 중독의 주원인이 *A. tamarense*인 것으로 알려져 이후 *Alexandrium* spp.에 대한 모니터링 및 독소생성 프로파일 연구가 주로 수행되었다.

STX는 물에 잘 녹는 수용성 독소로 100℃ 이하에서는 안정하여 일반적인 패류의 조리조건에서는 잘 파괴되지 않는 것으로 알려져 있다. STX는 tetrahydropurine링을 기반으로 하고 있으며 자외선 및 형광에 대한 흡광도가 낮다는 특성이 있다. STX의 유사체는 크게 carbamoyl group, N-sulfocarbamoyl group, decarbamoyl group으로 구분할 수 있으며 최근 benzoyl group에 대한 보고가 이루어 지고 있다. Carbamoyl group 독소로는 STX, NEO, GTX1, GTX2, GTX3 및 GTX4 등이 있으며 N-sulfocarbamoyl group으로는 GTX5, GTX6, C1, C2, C3 및 C4 등이 있다. Decarbamoyl group으로는 dcSTX, dcNEO, dcGTX1, dcGTX2, dcGTX3, dcGTX4 등이 있다.

DSP는 PSP와 유사하게 filter-feeding을 통해 섭식하는 홍합, 가리비, 굴 등 이매패류에서 주로 발견된다. 섭취시 복통, 구토, 설사 및 위장장애 등의 증상을 나타내는 독소로 일반적으로는 치명적이지 않다. DSP의 메커니즘은 protein phosphatases (PP)의 억제를 통해 나타나며 특히 1형(PP1) 및 2A형(PP2A)의 억제효과가 큰 것으로 알려져 있다. DSP 중에서는 okadaic acid (OA) 가 가장 대표적인 독소로, *Prorocentrum* spp. (*P. lima*, *P. concavum, etc.*)과 *Dynophysis* spp. (*D. acuta, D. acuminate, D. fortii, etc.*) 등의 와편모조류가 주로 생성하는 것으로 알려져 있다.

지용성 패류독소인 OA는 일반적으로 약산성에서부터 강염기 조건까지 안정하며 산성 조건을 제외하고 열에 안정하다. Polyether 구조를 가지는 독소이며 DTX1, DTX2등의 유사체가 일반적으로 알려져 있다. 이매패류 체내 대사에 의해 acylation된 형태의 유사체인 DTX3는 자체로는 독성이 없으나 인체내 소화과정 중 DTX1 등으로 전환되어 독성이 나타날 수 있기 때문에 일부 국가에서는 acyl-ester 형태를 포함한 기준치로 관리하고 있다.

ASP는 섭취시 구토, 설사 및 복부경련 등의 위장증상과 기억상실, 발작, 혼수와 같은 심각한 신경학적 증상을 일으킨다. 이러한 증상은 독소가 뇌의 특정 영역에서 일부 글루타메이트 수용체에 결합하여 신경 신호전달을 교란시키는 것에서 기인한다. ASP는 주로 *Pseudo-nitzschia* spp. 및 *Nitzschia* spp.의 규조류(diatom)가

Table 2. TEF values for STX group, OA group and DA group

Toxin		TEF value		
		Oshima	EFSA	WHO
PSP (STX group)	STX	1.00	1.0	1.0
	NEO	0.92	1.0	2.0
	GTX1	0.99	1.0	1.0
	GTX2	0.36	0.4	0.4
	GTX3	0.64	0.6	0.6
	GTX4	0.73	0.7	0.7
	GTX5	0.06	0.1	0.1
	GTX6	0.06	0.1	0.05
	C1	–	–	0.01
	C2	0.10	0.1	0.1
	C3	–	–	0.01
	C4	0.06	0.1	0.1
	dcSTX	0.51	1.0	0.5
	dcNEO	–	0.4	0.2
	dcGTX2	–	0.2	0.2
	dcGTX3	–	0.4	0.4
DSP (OA group)	OA	–	1	1
	DTX1	–	1	1
	DTX2	–	0.6	0.5

생성하는 것으로 알려져 있으며 domoic acid (DA)가 대표적이다. 수용성독소인 ASP는 일반적으로 상온에서는 안정적이나 산성조건에서 빠르게 분해가 일어나는 것으로 알려져 있다.

DA는 홍합, 가리비, 굴 등 이매패류에서 주로 발견되나게, 가재 등 갑각류에서도 발견되고 있다. 고리형 아미노산 구조인 DA는 242 nm 자외선 파장에서 강한 흡광도를 나타내기 때문에 UV 검출기를 활용한 분석법이 주로 사용되고 있다. 알려진 대표적인 DA 유사체, epi-domoic acid (epi-DA) 및 iso-domoic acid (iso-DA) 가운데, epi-DA는 자연상태에서 DA의 전환을 통해 생성되며, DA와 같은 독성을 나타내는 것으로 보고되었다. Iso-DA는 DA와 epi-DA가 자외선에 노출되어 전환되는 형태로 iso-DAA 부터 iso-DAH까지 8종의 이성질체가 보고되고 있다. 또한 DA에 비하여 약 20배 이상 독성이 낮으며 실제 오염수준이 매우 낮기 때문에 기준치 설정에 포함되지 않고 있다.

국내 관리 패류독소와 유사체들의 분석법

기존에는 패류독소 및 유사체의 표준품이 없어도 마우스를 이용한 생물검정법(mouse bioassay, MBA)으로 독소를 분석해 왔다. 그러나 MBA시험법은 재현성이 떨어져 정확한 값 도출이 어렵다는 문제와 동물실험의 윤리적 문제가 대두되어 왔다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 최근에는 STX group (PSP), OA group (DSP) 및 DA group (ASP)[1]의 분석법으로 TEF값을 적용한 기준독소 당량(equivalent)으로 결과를 표현하는 기기분석법의 사용이 점차적으로 증가하고 있다.

현재 TEF값은 EFSA 및 WHO에서 보고된 것을 일반적으로 사용하고 있다. 2009년 EFSA에서 산출된 TEF값은 Oshima 등이 복강내 투여경로에 의한 MBA방법을 사용하여 STX 등 기준 독소 대비 산출한 값을 기반으로 하였

[1] 기존에는 주로 중독 증상에 따라 PSP, DSP 및 ASP 독소로 표현했으나 최근에는 각 중독증상별 독소 유사체들이 많이 발견됨에 따라 STX group (PSP), OA group (DSP) 및 DA group (ASP)으로 표현하는 국가들이 증가하고 있음. 본 장에서는 유사체를 포함한 각 독소별 분석법을 기술하기 위해 STX group (PSP), OA group (DSP) 및 DA group (ASP)로 표현함.

Table 3. Advantages and disadvantages of analytical methods for STX group, OA group and DA group

Method	Toxin group	Analogue detection	Advantage	Disadvantage
MBA[1]	STX group, OA group, DA gorup	X	– Measure total toxicity – Not require complex equipment	– Cannot be automated – High variability in results – Ethical reasons
HPLC-FLD (preCOX)[2]	STX group	O	– Highly specific and sensitive – Measure analogues individually – Can be automated	– Overlapping of oxidation products of different STX-group toxins
HPLC-FLD (postCOX)[3]	STX group	O	– Highly specific and sensitive – Measure analogues individually – Can be automated	– Overlapping of oxidation products of different STX-group toxins – Require costly post column equipment
HPLC-UV[4]	DA gorup		– Highly specific and sensitive – Measure analogues individually – Can be automated	– Lack of sample cleanup
ELISA[5]	DA gorup	O[6]	– Sensitive – Quick – Multiple samples can be analyzed at once	– False positive and negative – Dependent on cross reactivity of antibody – Highly effected by matrix
HPLC-MS/MS	STX group[7], OA group[8]	O	– Highly specific – Measure analogues individually – Can be automated	– Require costly equipment – Require highly trained personnel

[1] AOAC 959.08
[2] AOAC 2005.06
[3] AOAC 2011.02
[4] AOAC 991.26
[5] AOAC 2006.02
[6] Dependent on cross-reactivity of antibody
[7] Dell'Aversano et al., 2005
[8] EURLMB., 2015

다. 그러나 투여경로(복강내 및 경구)에 따라 독성이 다르게 나타나는 경우(NEO 등)가 발생하였고 인체노출 경로를 고려할 때 경구투여가 더 적합하기 때문에 2016년 WHO에서는 기존 TEF값을 보완하였다. 이때 고려된 우선순위는 인체 중독 사례, 경구투여 기반의 동물실험 독성자료(LD_{50}), 복강투여 기반의 동물실험 독성자료(LD_{50}) 등이다.

DA group의 경우 이성질체(isomer)인 iso-DA(A, B, C, D, E, F, G 및 H)는 DA에 비하여 20배 이상 독성이 낮고 실제 시료에서의 오염이 거의 없었다. 또한 epimer 형태 유사체인 epi-DA는 DA와 같은 독소로 간주되기 때문에 TEF값의 산출이 필요하지 않은 것으로 보고되었다.

STX group은 패류 독소 중 가장 많은 유사체가 존재하며, 가장 많은 유사체에 대하여 STX와 같은 독성 메커니즘이 확인되었다. 때문에 유사체의 표준품이 없어도 총 독성을 확인할 수 있는 MBA 방법이 지금까지도 국제적으로 활용되고 있다. 국내에서도 AOAC 959.08 방법에 기반한 MBA 법을 식품공전 분석법으로 채택하고 있다. 그러나 동물 윤리적인 문제가 지속적으로 발생하고 유사체의 표준품들이 새로 개발되고 상업화되면서 HPLC-FLD를 활용한 분석법이 사용되고 있다. 그 중 컬럼 전 유도체화 후 HPLC-FLD로 분석하는 방법(AOAC 2005.06)과 컬럼 후 유도체화를 수행하여 HPLC-FLD로 분석하는 방법(AOAC 2011.02)이 일부 국가에서 공인 분석법으로 사용되고 있다. 그러나 한 독소에 대해 유도체화 산물이 두 개 이상 생성된다는 점과 전처리가 복잡하다는 점 때문에 최근에는 LC-MS/MS를 사용하는 방법이 증가 추세에 있다.

DSP group은 독성이 입증된 유사체는 DTX1, DTX2 및 DTX3(체내 소화과정에 의해 DTX1등으로 전환)로 그 수가 많지 않기 때문에 상대적으로 STX group 보다는 빨

Table 4. Occurrence of STX group, OA group and DA group

Toxin group	Country	Analyzed toxin	Contamination range (μg/kg)	Major analogue	Reference
STX-group	Korea	STX, NEO, GTX1, GTX2, GTX3, GTX4, GTX5, C1, C2, dcSTX, dcGTX2, dcGTX3	2.6-43159.4[1]	GTX group (GTX1, GTX4)	Shon et al., 2009
STX-group	Korea	STX, NEO, GTX1, GTX2, GTX3, GTX4, C1, C2, C3, dcGTX2, dcGTX3	86.6-731.0[1]	GTX group (GTX1, GTX4), C toxin group (C1, C2)	Beak et al., 2020
STX-group	Korea	STX, NEO, GTX1, GTX2, GTX3, GTX4, GTX5, GTX6, C1, C2, C3, C4, dcSTX, dcGTX2, dcGTX3	15.8-6355.3[2]	GTX group (GTX1, GTX,2 GTX4), C toxin group (C1)	Lee el al., 1992
STX-group	Korea	STX, NEO, GTX1, GTX2, GTX3, GTX4, GTX5, C1, C2, dcSTX,	2-252[3]	GTX group (GTX3, GTX5), C toxin group (C1, C2)	MFDS., 2010
STX-group	Japan	STX, NEO, GTX1, GTX2, GTX3, GTX4, GTX5, GTX6, C1, C2, dcSTX, dcGTX2, dcGTX3,	〈3866 STX eq.[4]	GTX group (GTX1, GTX2)	Numano et al., 2019
STX-group	Australia	STX, GTX5, GTX6, dcSTX, doSTX, dcGTX2, dcGTX3, C1, C2, C3, C4	9-25524[5]	C toxin group (C1, C2, in Mussel), doSTX (in Abalone)	McLeod et al., 2017
OA-group	Korea	OA, DTX1, DTX3	30-230[3]	DTX1	Kim et al, 2008
OA-group	Korea	OA, DTX1	1.0-12.0[3]	DTX1	Lee et al., 2011
OA-group	Japan	OA, DTX1	-[6]	DTX1	Suzuki et al., 2011
OA-group	England	OA, DTX1, DTX2	-[6]	DTX1, DTX2	Dhanji-Rapkova et al.,
DA-group	Korea	DA	1930-4170[3]	DA	Choi et al., 2009

[1] Mussels
[2] Mussels, Short-necked clam
[3] Mussels, Oyster
[4] Scallop
[5] Abalone, Mussels
[6] Data not shown

리 기기분석법이 검토되었다. 현재 DSP를 분석하기 위해 국제적으로 많이 사용되고 있는 방법은 LC-MS/MS법으로 국내에서도 LC-MS/MS 법이 공전법으로 사용되고 있다.

ASP group의 경우 독성학적 관련성이 입증된 유사체는 epi-DA이나 일반적으로 DA와 같은 것으로 간주된다. 특히 ASP는 자외선 흡광도가 높아서 HPLC-UV법이 AOAC 공인분석법(AOAC 991.26)으로 사용되고 있다. 국내에서도 식품공전법으로 HPLC-UV 분석법을 사용하고 있다.

국내 관리 패류 독소와 유사체들의 오염현황

국내관리 패류 독소 및 그 유사체의 오염현황은 Table 4와 같다. 가장 많은 연구가 이루어진 STX group은 STX 유사체의 오염이 STX보다 더 높은 수준으로 나타났다. 2020년 Beak 등의 연구에서는 홍합을 대상으로 11종의 STX 및 유사체를 분석하였고 86.6-731.0 μg/kg수준의 오염도를 확인하였다. 그 중 GTX1, GTX4 및 C1의 비중이 가장 높았다. 2010년 식품의약품안전처의 보고서에 따르면 10종의 STX group 독소를 분석한 결과 2-252 μ

g/kg수준의 오염이 나타났으며 GTX3, GTX5, C1 및 C2 독소의 비중이 높게 나타났다. 국내 STX group의 오염도를 종합적으로 살펴보면 대부분 연구가 홍합을 위주로 수행되었으며 STX 보다는 GTX group 및 C toxin group의 오염이 높은 것으로 나타났다. 국외의 경우도 국내와 유사하게 GTX group 및 C toxin group의 오염이 높게 나타나는 것으로 조사되었다.

OA group은 STX group에 비하여 비교적 적은 수의 연구가 수행되었다. 2008년 Kim등의 연구를 살펴보면 홍합과 굴을 대상으로 3종(OA, DTX1, DTX3)의 OA group 독소를 분석하였다. 그 결과 30-240 μg/kg 범위의 오염이 확인되었고 DTX1의 비중이 가장 높았다. 2011년 수행된 연구에서 홍합과 굴을 대상으로 2종(OA, DTX1)의 OA group 독소를 분석한 결과, 마찬가지로 DTX1의 비중이 가장 높게 나타났다. 현재 국내 OA관리 기준은 OA 및 DTX1의 합으로 되어 있어 DTX2를 분석한 연구는 없었다. 국외도 국내와 유사하게 DTX1의 비중이 높게 나타났으나 DTX2를 분석한 경우 DTX2의 오염수준도 DTX1과 비슷한 수준으로 높게 나타났다.

DA group의 오염도를 조사한 국내 연구는 2009년 수행된 것을 제외하면 거의 없었다. 2009년 Choi 등의 연구에서 홍합과 굴을 대상으로 DA를 분석한 결과 1930-4170 μg/kg 수준의 오염이 확인되었다. DA는 유사체의 독성이 거의 없기 때문에 패류 등에서 유사체의 오염도를 확인한 연구는 수행되지 않았으며 소수 연구에서 생성조류를 대상으로 독소 생성 프로파일이 조사되었었다.

국내 관리 패류 독소와 유사체들의 관리현황

국내 관리 패류 독소인 STX group, OA group 및 DA group의 관리기준을 미국 및 유럽의 관리기준과 비교하였다. STX group의 국내 관리기준은 STX에 대하여 800 μg/kg 이하로 설정되어 있으며 유사체는 포함되지 않고 있다. 미국, 유럽, 일본 및 CODEX에서는 STX 유사체에 대해 STX 당량(equivalent, eq.)의 개념을 적용하여 800 μg STX eq. /kg 이하로 설정하고 있다. 많은 국가에서 STX group 공인분석법으로 MBA를 사용하고 있어서 정확하게 어떤 STX 유사체들이 존재하는지를 알 수 없다.

OA group의 국내 기준치는 160 μg OA eq. /kg 이하로 OA 및 DTX1의 합으로 관리가 이루어지고 있다. 미국, 유럽, 일본 및 CODEX도 동일하게 160 μg OA eq. /kg 이하로 기준치가 설정되어 있다. 그러나 미국 및 일본은 OA와 DTX1, DTX2 및 그들의 acyl-ester 형태까지 기준관리 범위에 포함되어 있었다(CODEX의 경우 DTX1 및 DTX2), 유럽은 또한 OA, DTX1, DTX2 및 그들의 acyl-ester로 기준치가 설정되어 있으나 시험법은 OA, DTX1, DTX2 뿐만 아니라 pectenotoxin 1 (PTX1) 와 pectenotoxin 2 (PTX2)를 동시분석하는 방법을 사용하고 있다. Pectenotoxin (PTX)은 이전까지는 OA group과 함께 DSP로 분류되었다. 그러나 PTX group 독소는 OA group 독소에 비하여 독성이 현저하게 낮고 설사를 유발하지 않기 때문에 설사성 패독에서 제외하는 것이 제안되었다.

DA group은 모든 국가에서 DA에 대하여 20,000 μg/kg 이하로 관리하고 있다. 예외적으로 미국은 던지니스게(dungeness crab)의 내장에 대해 30,000 μg/kg 이하로 기준을 독립적으로 설정하고 있다.

종합하여 살펴보면 국내의 경우 STX 유사체에 대한 안전관리가 이루어지고 있지 않으며, 분석법도 MBA 방법만이 공전법으로 채택되어 있다. 또한 OA 유사체의 경우 국내에서는 DTX1에 대해서만 관리가 이루어지고 있으나 미국, 유럽 및 일본에서는 DTX2(TEF값: 0.5) 및 acyl-ester 형태의 독소도 포함한 기준치를 설정하여 관리되고 있다. 따라서 국내에서도 패류 독소 유사체의 시험법 마련, 발생현황 조사 및 위해평가가 이루어져야 하며, 이를 기반으로 한 체계적인 안전관리가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론 및 제언

본 고에서는 국내 패류독소 및 그 유사체의 안전관리를

Table 5. Maximum limits of PSP, DSP and ASP by countries

Country		Shellfish toxin[1)]	Maximum limit (μg/kg)	Regulatory food
Korea	PSP	Saxitoxin	≤800 of saxitoxin	Edible parts of shellfish and tunicata
	DSP	OA, DTX-1	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs
	ASP	Domoic acid	≤20,000 of domoic acid	Edible parts of live shellfish
United States	PSP	Saxitoxin and analogues	≤800 of saxitoxin equivalent	All fish[3)]
	DSP	OA, DTX1, DTX2 and their acyl-esters	≤160 of okadaic acid equivalent	Clams, mussels, oysters, and whole and roe-on scallops, fresh, frozen, or canned
	ASP	Domoic acid	≤20,000 of domoic acid	All fish (except dungeness crab viscera)
			〈30,000 of domoic acid	Dungeness crab viscera only
EU	PSP (STX group)	Saxitoxin and analogues	≤800 of saxitoxin equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs
	DSP (OA group)	OA, DTX1, DTX2 and their acyl-esters	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs
	ASP (DA group)	Domoic acid	≤20,000 of domoic acid	Edible parts of live bivalve molluscs
Japan	PSP	Saxitoxin and analogues	≤800 of saxitoxin equivalent (4 MU[2)]/g)	Edible parts of live bivalve molluscs
	DSP	OA, DTX1, DTX2 and their acyl-esters	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs
	ASP	Domoic acid	≤20,000 of domoic acid	Edible parts of live bivalve molluscs
CODEX	PSP	Saxitoxin and analogues	≤800 of saxitoxin equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs
	DSP	OA, DTX1, DTX2	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs
	ASP	Domoic acid	≤20,000 of domoic acid	Edible parts of live bivalve molluscs

[1)] PSP: Paralytic shellfish poison, DSP: Diarrhetic shellfish poison, ASP: Amnesic shellfish poison, OA: Okadaic acid, DTX1: Dinophysistoxin 1, DTX2: Dinophysistoxin 2, DA: Domoic acid.

[2)] MU: mouse unit

[3)] Fish: fresh or saltwater finfish, crustaceans, other forms of aquatic animal life (including, but not limited to, alligator, frog, aquatic turtle, jellyfish, sea cucumber, and sea urchin and the roe of such animals) other than birds or mammals, and all mollusks, where such animal life is intended for human consumption.

위한 기초자료로 활용되게 하기 위해, 국내 관리 패류독소 및 그 유사체의 생성조류, 유사체의 종류 및 특성, 분석법, 오염도 및 국내외 안전관리 현황 등을 살펴보았다. 최근 기후변화와 분석기술의 발달로 인해 PSP, DSP 및 ASP 등 기존 독소 외 독력이 다른 다양한 유사체들이 발견되고 있으며, 이매패류 등 해양생물의 체내 대사에 의해 유사체간 상호전환이 발생하고 있다. 국내에서도 원인생물 및 독화생물 조사를 통해 다양한 유사체가 발견될 수

있는 가능성이 확인되고 있으나 현재의 관리 기준은 독성이 확인된 유사체를 포함하지 않고 있다. 또한 향후 패류 독소 및 그 유사체의 체계적인 안전관리를 위해서는 패류 독소 및 그 유사체의 시험법 마련, 발생현황 조사 및 위해평가 등이 이루어져야 할 것으로 보인다.

감사의글

본 연구는 2020년도 식품의약품안전처의 연구개발비(20163MFDS641)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고 문헌

1. AOAC. AOAC Official Method 959.08. Paralytic Shellfish Poison, Biological Method. Final Action. AOAC official methods of analysis, 17th ed., Gaithersburg, MD, USA, 59-61 (2000).
2. AOAC. AOAC Official Method 991.26. Domoic acid in mussels, liquid chromatographic method. Official methods of analysis of AOAC International. AOAC International, Gaithersburg, Maryland, USA.
3. AOAC., AOAC Official Method 2006.02. Domoic acid toxins in shellfish. Biosense ASP. Official methods of analysis of AOAC International. AOAC International, Gaithersburg, Maryland, USA.
4. Beak, S. H., Choi, J. M., Lee, M., Park, B. S., Zhang, Y., Arakawa, O., Takatani, T., Jeon, J-K., Kim, Y. O. Change in Paralytic Shellfish Toxins in the Mussel *Mytilus galloprovincialis* Depending on Dynamics of Harmful *Alexandrium catenella* (Group I) in the Geoje Coast (South Korea) during Bloom Season. Toxins, 12, 442 (2020).
5. Bialojan, C., Takai, A. Inhibitory effect of marine sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatase, specificity and kinetics. *Biochem. J.*, 256, 283-290 (1988).
6. Botana, L.M. A toxicological perspective to climate change: aquatic toxins. *Chem. Res. Toxicol*., 29, 619–625 (2016).
7. Botelho, M.J., Marques, F., Freitas, R., Pires, A., Pereira, E., Vale, C. Paralytic shellfish toxin profiles in mussel, cockle and razor shell under post-bloom natural conditions: Evidence of higher biotransformation in razor shells and cockles. *Mar. Environ. Res.,* 2019,.104839 (2020).
8. Choi, K.D., Lee, J.S., Lee, J.O., Oh, K.S., Shin, I.S., Investigation of Domoic acid in Shellfish Collected from Korean Fish Retail Outlets. *Korean J. Food Sci. Technol.,* 8, 842–848 (2009).
9. CRL-MB (Community Reference Laboratory for Marine Biotoxins), 2007. Standard Operating Procedure for detection of Okadaic acid, Dinophysistoxins and Pectenotoxins by Mouse Bioassay. Working group CRLMB/NRL. Version 4.0 (April 2007).
10. Dell'Aversano, C., Hess, P., Quilliam, M.A., Hydrophilic interaction liquid chromatography--mass spectrometry for the analysis of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins. *J. Chromatogr. A.,* 1081(2), 190–201 (2005).
11. Dhanji-Rapkova, M., O'Neill, A., Maskrey, B.H., Coates, L., Alves, M.T., Kelly, R.J., Hatfield, R.G., Rowland-Pilgrim, S.J., Lewis, A.M., Algoet, NM., Turner, A.D., Variability and profiles of lipophilic toxins in bivalves from Great Britain during five and a half years of monitoring: Okadaic acid, dinophysis toxins and pectenotoxins. *Harmful Algae*., **77**, 66–80 (2018).
12. Durán-Riveroll, L.M., Cembella, A.D., Band-Schmidt, C.J., Bustillos-Guzmán, J.J., Correa-Basurto, J. Docking Simulation of the Binding Interactions of Saxitoxin Analogs Produced by the Marine Dinoflagellate Gymnodinium catenatum to the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.4. *Toxins.,* 8**,** 129 (2016).
13. EFSA., Marine biotoxins in shellfish – okadaic acid and analogues. *The EFSA Journal*., 589, 1-62 (2008).
14. EFSA., Marine biotoxins in shellfish – Saxitoxin group. *EFSA J.,* 1019, 1–76 (2009a).
15. EFSA., Marine biotoxins in shellfish – Domoic acid. *The EFSA J*., 1181, 1-61 (2009b).
16. EURLMB., EU-Harmonised Standard Operating Procedure for determination of Lipophilic marine biotoxins in molluscs by LC-MS/MS. (2015). Retrieved from: http://www.aecosan.msssi.gob.es/CRLMB/docs/docs/metodos_analiticos_de_desarrollo/EU-Harmonised-SOP-LIPO-LCMSMS_Version5.pdf.
17. European Commission, COMMISSION REGULATION (EC) No 853/2004. *Official Journal of the European Union*., Retrieved from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0853
18. FAO. 2004. Marine biotoxins. FAO food and nutrition paper, 80. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
19. FAO/WHO., Technical paper on Toxicity Equivalency Factors for Marine Biotoxins Associated with Bivalve Molluscs, Rome. (2016).

20. FDA., (2020, March). Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance Fourth Edition – Appendix 5: FDA and EPA Safety levels in Regulations and Guidance. Retrieved from http://www.fda.gov/media/80400/download

21. Ferreiro, S.F., Carrera, C., Vilariño, N., Louzao, M.C., Santamarina, G., Cantalapiedra, A.G., Botana L.M. Acute cardiotoxicity evaluation of the marine biotoxins OA, DTX-1 and YTX. *Toxins, 7*, 1030-1047 (2015).

22. Jellett, J.F., Roberts, R.L., Laycock, M.V., Quilliam, M.A., Barrett, R.E. Detection of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins in shellfish tissue using MIST Alert, a new rapid test, in parallel with the regulatory AOAC mouse bioassay. *Toxicon.,* 40(10), 1407–1425 (2002).

23. KFDA., Korean Food Standard. Chapter 2. Korea Food and Drug Administration, Cheongju, Korea, 2-26 (2013).

24. Kim J.H., Suzuki, T., Lee, K.J., Kim, P.H., Kamiyama, T., Lee, T.S., The first detection of okadaic acid and its derivatives in Korean bivalves by liquid chromatography-mass spectrometry. *Fish. Sci.,* 74, 433–438 (2008).

25. Lawrence, J.F., Niedzwiadek, B., Menard, C. Quantitative determination of paralytic shellfish poisoning toxins in shellfish Comparison of AOAC 2005.06 LC method with other methodologies 1269 using prechromatographic oxidation and liquid chromatography with fluorescence detection: collaborative study. *J. AOAC. Internat*., 88(6), 1714–1732 (2005).

26. Lee, J.S., Jeon, J.K., Han, M.S., Oshima, Y., Yasumoto, T., Paralytic shellfish toxins in the mussel *Mytilus edulis* and Dinoflagellate *Alexandrium tamarense* from Jinhae bay, Korea. *Kor. Fish Soc.,* 25(2), 144–150 (1992).

27. LEE, K.J., MOK, J.S., SONG, K.C., YU, H., JUNG, J.H., KIM, J.H., Geographical and Annual Variation in Lipophilic Shellfish Toxins from Oysters and Mussels along the South Coast of Korea. *J. Food Prot*,. 74, 2127–2133 (2011).

28. McLeod, C., Dowsett, N., Hallegraeff, G.,Harwood, D.T., Hay, B., Ibbotte, S., Malhi, M., Murray, S., Smith, K., Tan, J., Turnbull, A. Accumulation and depuration of paralytic shellfish toxins by Australian abalone Haliotis rubra: Conclusive association with Gymnodinium catenatum dinoflagellate blooms. *Food Control*., 73, 971–980 (2017).

29. McCarthy, M., Bane, V., García-Altares, M., van Pelt, F.N.A.M., Furey, A., O'Halloran, J. Assessment of emerging biotoxins (pinnatoxin G and spirolides) at Europe's first marine reserve: Lough Hyne. *Toxicon*, 108, 202-209 (2015).

30. MFDS., (2020, September 11). Development of Analytical Method and Monitoring of Paralytic Shellfish Poisoning Toxins in Aquatic Products. Retrieved from: http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/report/reportSearchResultDetail.do?cn=TRKO201700017608

31. MFDS. Researches on the Actual Shellfish Poisoning and Food Contamination in Korea. 2010. access: http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/report/reportSearchResultDetail.do?cn=TRKO201000016412

32. Numano, S., Kudo, Y., Cho, Y., Konoki, K., Yotsu-Yamashita, M. Temporal Variation of the Profile and Concentrations of Paralytic Shellfish Toxins and Tetrodotoxin in the Scallop, Patinopecten yessoensis, Cultured in a Bay of East Japan. *Mar. Drugs*., 17, 653 (2019).

33. Oshima, Y., Postcolumn derivatization liquid-chromatographic method for paralytic shellfish toxins. *J. AOAC Int.,* 78, 528–532 (1995).

34. Schantz, E.J., Mold, J., Stanger, D., Shavel, J., Riel, F., Bowden, J., Lynch, J., Wyler, R., Riegel, B., Sommer, H. Paralytic shellfish poison VI. A procedure for the isolation and purification of the poison from toxic clams and mussel tissues. *J. Am. Chem. Soc.,* 79, 5230–5235 (1957).

35. Shon, M-B., Kim, Y-S., Kim, C-H. Paralytic Shellfish Poisoning of Mediterranean mussels from Jinhae Bay in Korea. *Kor. J. Fish Aquat. Sci*., 42(4), 366-372 (2009).

36. Suzuki, T., Quilliam, M.A., LC-MS/MS Analysis of Diarrhetic Shellfish Poisoning (DSP) Toxins, Okadaic Acid and Dinophysistoxin Analogues, and Other Lipophilic Toxins. *Anal. Sci*., 27, 571–584 (2011).

37. Usleber, E., Schneider, E., Terplan, G., Laycock, M.V. Two formats of enzyme immunoassay for the detection of saxitoxin and other paralytic shellfish poisoning toxins. *Food Addit. Contam.,* 12(3), 405–413 (1995).

38. Visciano, P., Schirone, M., Berti, M., Milandri, A., Tofalo, R., Suzzi, G. Marine Biotoxins: Occurrence, Toxicity, Regulatory Limits and Reference Methods., *Front. Microbiol*., 6, 1051 (2015).