

무기수은을 투여한 흰쥐에서의 신장독성에 대한 착화제 효과 및 병리조직학적 변화

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소, 병리학교실*

차봉석 · 고상백 · 홍순원*

— Abstract —

Effects of the Chelating Agent on the Nephrotoxicity and Histopathological Change in Rat after Administration of Inorganic Mercury

Bong-Suk Cha, Sang-Baek Koh, Soon-Won Hong*

*Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine,
Department of Pathology*, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea*

This study was to determine the effects of Sodium-N-(4-methoxybenzyl)-D-glucamine-N-dithiocarbamate (MeOBGDTC) on the nephrotoxicity of mercury and histopathological change in rats pretreated with mercuric chloride 48h earlier. In a first experiment, 3 groups were given a single injection i.p. of 3.5 μ mol/Kg of HgCl₂ mixed with 1 μ Ci of ²⁰³Hg²⁺ in a final volume of 0.5ml of physiologic saline. Subsequently the rats also received the chelator, 1 mmol/Kg of MeOBGDTC, at 1h in group 2 (HgCl₂-MeOBGDTC 1h) and 12h in group 3 (HgCl₂-MeOBGDTC 12h) after injection of mercuric chloride. The result showed that the injection of chelating agent at 1h after mercury injection significantly decreased mercury level in plasma. But not significant in renal cortex.

In a second experiment, rats were divided into 4 groups, one group was control group, others were mercury injected group. MeOBGDTC was also administered to mercury-injected rats as described above. The changes in renal function were determined by measurement of proteinuria, plasma creatinine and urinary osmolality. The result showed that the injection of mercuric chloride increased the excretion of urinary protein and plasma creatinine, and decreased the urinary osmolality. However, the injection of chelating agent at 1h after mercury injection significantly decreased the toxic effects of mercury.

Finally, histopathological change at the light microscopic level was comparable effect of chelating agent on nephrotoxicity of mercury. Minimal morphological alterations were seen in kidney of rats of HgCl₂-MeOBGDTC 1h. The HgCl₂-MeOBGDTC 12h caused

necrotic change of the proximal tubule at cortical-medullary junction. These changes were more common and more severe at the $HgCl_2$ alone

Key Words : Inorganic mercury, Nephrotoxicity,
Sodium-N-(4-methoxybenzyl)-D-glucamine- N-dithiocarbamate

I. 서 론

수은은 산업의 발달로 인하여 그 사용량이 급속히 늘고 있으며, 각종 산업에 이용되어 형광등 제조, 온도계 제조 및 전자용품에 사용되며, 의학적 분야에도 널리 쓰인다. 수은 화합물은 금속수은, 무기수은, 유기수은으로 대별할 수 있으며, 실온에서 유일한 액체 상태를 이루고 있는 금속으로 증기압이 낮기 때문에 실온에서 공기중에 쉽게 증발하여 신체에 잘 노출될 수 있다(LaDou, 1990). 이에 따라 이를 취급하는 근로자의 지속적인 노출 결과 발생하는 수은중독(Snodgrass 등, 1981; Shapiro와 Cornblath, 1982; Ide, 1986)과 환경오염으로부터 간접적으로 발생하는 일반인의 건강문제(Joselow 등, 1972)가 중요한 문제로 대두되고 있다.

수은은 주로 호흡기를 통하여 흡수되며, 제한된 범위에서 섭취를 통하여 흡수된다. 신체에 유입된 수은은 여러 조직(특히 신장조직)에 축적되며, 세포막을 구성하는 단백질 중 수은과 친화력이 있는 수황기(-SH)에 결합하여 세포막의 손상을 유도하며(Flamenbaum 등, 1972; Stein 등, 1978; Webb 등, 1966), 간장 및 신장조직의 손상과 관련된 glutathione peroxidase 활성의 저하 및 물질대사에 관여하는 효소의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 수은중독과 관련하여 작업환경측정 및 폭로원에 대한 역학 조사, 신체조직내 수은의 축적 농도와 독성 발현과의 관련성 규명, 환경오염 평가 등 광범위한 연구가 이루어져 왔다(장미영 등, 1989; 이창주 등, 1990; 차철환 등, 1992; Donaldson과 Gubler, 1978; Roles 등, 1985). 이를 토대로 직업적 노출을 예방하고, 조기진단을 위한 생물학적 지표를 개발하는 등의 진전을 가져왔다. 그러나 이같은 업적에도 불구하고 수은 중독에 대한 사후관리는 아직도 미흡하며, 치료방법도 착화제의 투여와 대중요법에 국한되어 있고, 더구나 착

화제 또한 그 종류와 효과가 한정되어 있다. 이에 따라 수은에 의한 독성을 예방할 수 있는 착화제의 개발의 중요성이 증대되고 있다.

현재 수은중독에 사용하고 있는 착화제로는 2,3-Dimercapto-1-propanol(BAL), Calcium EDTA, Penicillamine, Meso-DMSA (Chemet), DMPS(Dimaval) 등이 있다(Aposhian 등, 1995). 근래에 와서는 독성 금속이온을 제거할 수 있는 착화제의 개발에 더 많은 진전이 이루어졌으며, 가장 대표적인 착화제가 dithiocarbamate 유도체이다. Dithiocarbamate 유도체는 일본에서는 Sodium N-P-methylbenzyl-D-glucamine dithiocarbamate, N-P-isopropylbenzyl-D-glucamine dithiocarbamate 등이 개발되어 실험중에 있다. 미국의 Jones가 개발한 Sodium-N-(4-methoxybenzyl)-D-glucamine-N-dithiocarbamate (MeOBGDTC)는 카드뮴에 의한 신장독성에 그 효과가 탁월한 것으로 알려져 있으나(Jones 등, 1988; Zao 등, 1990), 아직 수은중독에 관해서는 확실히 그 효과가 밝혀져 있지 않아 그 효용성 규명이 요구되고 있다.

따라서 이 연구에서는 무기수은을 투여한 흰쥐에서 수은에 의해 발생하는 신장독성에 대한 치료제로 MeOBGDTC가 어떠한 효과가 있는지를 알아보기 위해 첫째, 수은만 투여한 군과 착화제를 투여한 군의 조직내 수은 축적량과 신기능 변화의 차이점을 비교하여 착화제의 효과를 관찰하고 둘째, 신장조직을 얻어 조직내 병리학적 변화를 관찰하여 그 효과를 알아보고자 한다.

II. 연구재료 및 방법

1. 실험 동물

체중이 250-300g인 Spargne-Dawley계 흰쥐를 실험대상으로 하였다. 모든 실험동물에는 상업용 사료와 상수도로 공급되는 식수를 공급하여 실험기간

동안 사육하였다. 식수는 실험동물을 도살하기 8시간 전부터 뇨의 농축을 위해 제한 하였다. 실험전 모든 동물은 개인대사장(individual metabolic cage)에서 약 3일간 실험실 환경에 적응 시킨뒤 실험을 시작하였다.

2. 실험방법

본 실험은 2단계로 구분하여 시행하였다. 첫 단계로는 조직, 혈액 및 요의 수은 측정량을 알아보기 위해 3개의 군으로 구분하였다. 첫번째 군(10마리)은 $1\mu\text{Ci } ^{203}\text{Hg}^{2+}$ 와 $3.5\mu\text{mol/Kg HgCl}_2$ 를 생리식염수와 합하여 총량 0.5ml만을 복강내로 투여한 후 다른 조치를 시행하지 않은 수은만 투여한 군이었으며, 두번째 군(7마리)은 $1\mu\text{Ci } ^{203}\text{Hg}^{2+}$ 와 $3.5\mu\text{mol/Kg HgCl}_2$ 를 투여하고 나서 1시간 후에, 세 번째 군은(5마리) 12시간 후에 착화제 MeOBGDTC 1mmol/Kg 씩을 복강내로 추가로 투여하였다.

두 번째 단계로는 총 80마리를 각각 20마리씩 할당하여, 4개의 군으로 구분하였으며, 대조군에는 생리식염수를 투여하고, 나머지 3개군에서는 $3.5\mu\text{mol/Kg HgCl}_2$ 을 복강내 투여하고, 그 중 두군은 수은 투여 1시간, 12시간 후에 착화제 MeOBGDTC 1mmol/Kg 씩을 복강내 각각 투여하였다.

흰쥐의 도살은 수은 투여 후 48시간 후에 페노바비탈 50mg/Kg 를 복강내 투여하여 실시하였다. 시료혈장은 헤파린 처리된 주사기로 심장천자에 의해 얻어진 혈액으로 부터 원심분리하여 얻었다. 시료뇨는 24시간 요와 방광뇨를 채취하였다.

수은 동위원소가 처치된 첫단계 실험에서는 신장 조직과 혈장 및 소변중의 수은 측정정도를 측정하고, 무기수은 만을 처리한 두 번째 단계 실험에서는 수은의 신장에 대한 병리조직학적 변화를 관찰할 수 있는 조직을 채취하고, 신장기능을 측정할 수 있는

혈액과 요를 얻어 분석하였다.

총 단백질양은 Coomassie brilliant blue G-250 method(Gabard, 1976)로 측정하고, 크레아티닌은 Fuller's earth(Jaffe reaction)로 측정하였다(Haeckel 등, 1981). 요 농축능력은 Osmometer (Model 5100C, Wescor Inc. U.S.A.)를 사용하여 측정하였다. 조직내 수은량은 헤파린 처리된 혈장, 신피질에서 gamma spectrometer (Packard autogamma 800C)를 이용하여 $^{203}\text{Hg}^{2+}$ 의 활성도를 측정하였다.

3. 통계처리

결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 각 실험군에 따른 수은 측정정도를 보기 위해 Kruskal-Wallis 검정을 시행하였으며, 생화학적 기능변화를 보기 위해 1요인 분산분석을 시행하여 p값이 0.05 이하일 때 유의한 차이의 한계로 정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 신장조직, 혈장 및 요의 수은 측정량

혈장 및 신장피질의 수은 측정량과 그에 대한 착화제의 효과를 알아보기 위하여, 각 실험군 별로 48시간 후에 혈액 및 신장피질의 수은량을 측정하였다. 수은 투여 후 48시간 후에 측정된 혈장 내 수은 농도는 착화제를 투여한 군이 수은만 투여한 군보다 감소되었으며, 특히 수은 투여 1시간 후에 착화제를 투여한 군이 통계적으로 유의하게 낮았다. 신피질의 수은 농도 역시 착화제를 투여한 군이 수은만 투여군보다 그 농도가 낮았으나 유의하지 않았다. 소변내 수은 농도의 경우, 수은 투여 1시간후 착화제를 투여한 군이 소변내 수은 농도가 높았다(Table 1).

Table 1. Mercury levels at 48 hours after injection of HgCl_2 ($3.5\mu\text{mol/Kg}$) and $^{203}\text{Hg}^{2+}$ ($1\mu\text{Ci}$)

Group	N	Plasma		Renal cortex		Urine	
		$\mu\text{g/g}$	%Dose	$\mu\text{g/g}$	%Dose	$\mu\text{g/ml}$	%Dose
HgCl_2 alone	10	$0.60\pm 0.62^*$	$0.36\pm 0.35^*$	41 ± 22	26 ± 13	0.65 ± 1.03	0.40 ± 0.62
HgCl_2 -MeOBGDTC 1h	7	0.28 ± 0.26	0.19 ± 0.26	29 ± 6	26 ± 14	0.78 ± 0.65	0.55 ± 0.39
HgCl_2 -MeOBGDTC 12h	5	0.44 ± 0.15	0.28 ± 0.15	40 ± 21	19 ± 4	0.48 ± 0.23	0.30 ± 0.14

*: $P < 0.05$

2. 신장의 신기능 지표의 변화

두 번째 단계의 실험에서, 수은 투여 48시간 후 각 군의 신장의 기능을 알아보기 위해 요농축능력, 소변내 총단백질, 혈장 크레아티닌 등 신기능 지표들의 변화를 측정하였다(Table 2). 요농축능력은 수은 단독 투여군의 경우 가장 저하되었고, 수은 투여 1시간 후 착화제 투여군의 경우 수은 투여군 중에서는 요농축능력이 가장 높았다. 소변내 총 단백질은 대조군에 비해 수은 투여군에서 증가하였으며, 수은 단독 투여군, 12시간후 착화제 투여군, 1시간후 착화제 투여군 순으로 높았다. 혈장 크레아티닌 역시 대조군에 비해 수은 투여군에서 유의하게 증가하였고, 수은 단독 투여군에서 가장 높은 수치를 보였다.

3. 병리조직학적 변화

모든 군에 있어서 사구체와 원위세뇨관에는 특별한 변화가 관찰되지 않았다. 그러나 수은을 투여하지 않은 정상 대조군의 조직 소견에 비해 $3.5\mu\text{mol/Kg HgCl}_2$ 만을 복강내 투여한 군의 경우 피질과 수질 전반에 걸친 근위세뇨관 상피세포의 괴사와 함께 괴사된 상피세포가 기저막으로부터 떨어져 관을 채우는 소견이 현저하였다(Fig. 1). 반면, $3.5\mu\text{mol/Kg HgCl}_2$ 을 복강내 투여하고 1시간 지난 후 MeOBGDTC 1mmol/Kg 를 투여한 군에서는 조직학적으로 특별한 변화를 보이지 않았고, 간혹 신수질 쪽의 근위부 세뇨관 상피세포들이 변성된 소견을 보였다(Fig. 2). 수은 투여 12시간후 MeOBGDTC 1mmol/Kg 를 투여한 군은 피-수질 경계부위의 근위부 세뇨관 상피세포가 괴사되어서 기저막으로부터

떨어져 관을 가득 채우는 소견을 보였으며, 피질부의 근위세뇨관도 일부의 상피세포가 호산성 변화를 보여서 변성소견이 있음을 알 수 있다(Fig. 3).

IV. 고 찰

수은은 신체의 여러장기에 축적되며, 특히 총 투여량의 50% 이상이 신장에 축적된다. 수은은 신피질에 집중적으로 축적되며, 근위세뇨관의 괴사를 초래하여 신장기능을 악화시킴으로써 단백질, 효소, 및 당분을 유발한다(Kyle 등, 1983; Prescott와 Ansari, 1969). 수은에 의한 급성 신부전증의 병리학적인 변화는 보통 두단계를 가지며 첫단계의 초기 변화는 수은 투여 6시간 이내에 일어나며 지속적인 변화는 수은 투여 후 6-24시간 동안에 일어난다. 가장 중요한 세포내 변화는 주로 초기단계에 일어나며 이때 수은과 수황기(-SH)를 가진 단백질과 결합하여 효소장애와 세포막 변화를 일으킨다(Flamenbaum 등, 1972; Stein 등, 1978; Webb 등, 1966). 수은에 의한 세포변화는 원형질막의 파괴, 리보솜의 상실, 미토콘드리아의 부종 및 핵 염색질 농축 등의 신세포 괴사 현상이 일어난다. 그러므로 수은에 노출되었을 때 가장 중요한 것은 조기에 노출 환경으로부터 벗어나는 일이며, 그 다음 단계로는 착화제를 이용하여 신장으로 배설이 잘 되게하는 것이다.

따라서 착화제에 대한 연구는 중금속 중독 및 직업병 예방에 중요한 역할을 차지한다. 현재 알려진 착화제 중 CaNa_2EDTA , BAL(Dimercaprol)은 오랫동안 사용되어 왔다. 그러나 CaNa_2EDTA 는 중금속 중독시 투여 1일 후부터 뇌에 중금속 농도가

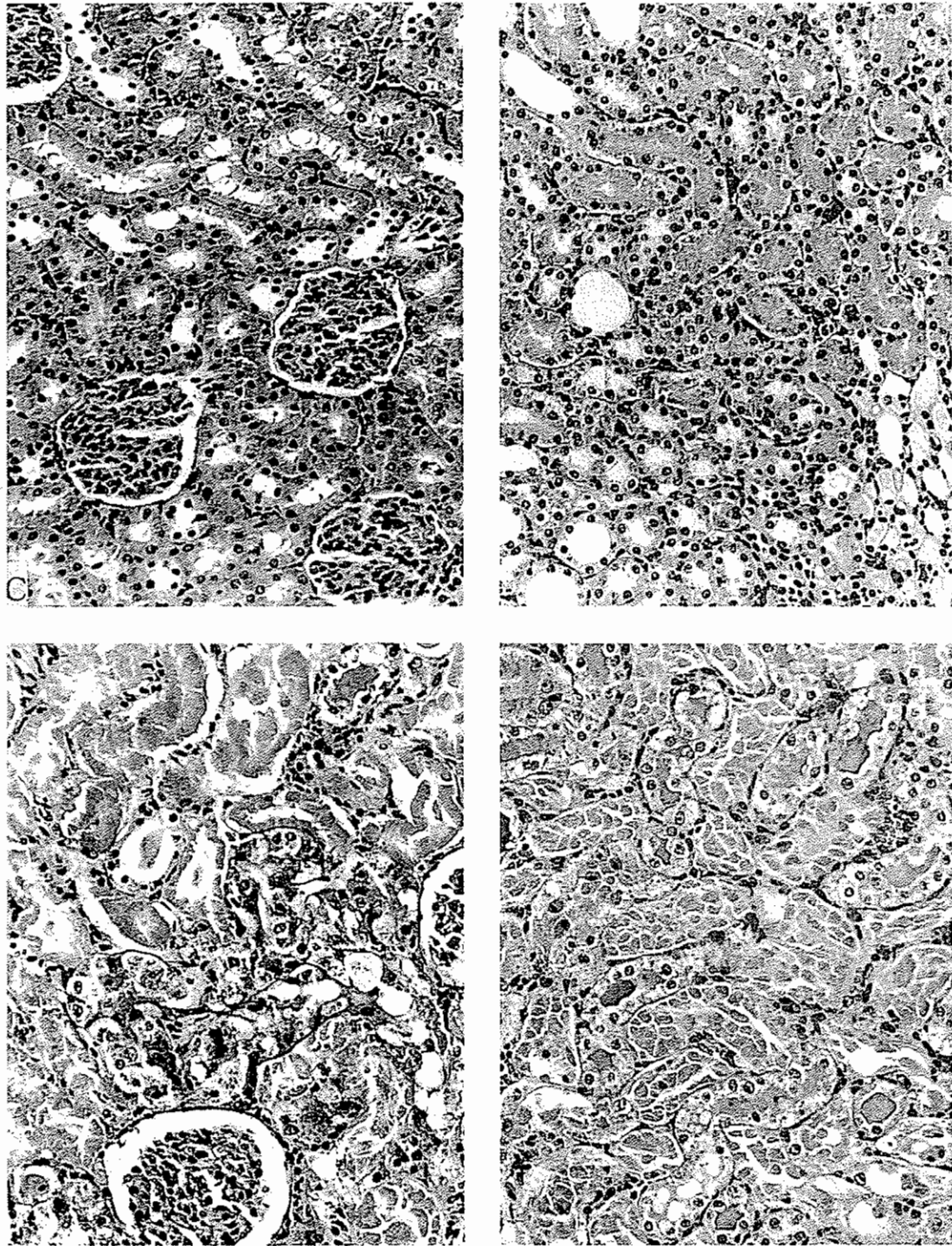
Table 2. Renal function at 48 hours after injection of HgCl_2 ($3.5\mu\text{mol/Kg}$)

Group	N	Osmolality of urine (mOsm/Kg)	U prot1 (mg/mg of creat)	P creat2 ($\mu\text{g/ml}$)
control	20	$941 \pm 276^*$	$1.81 \pm 0.82^*$	$0.41 \pm 0.03^*$
HgCl_2 alone	20	649 ± 220	3.42 ± 2.03	2.63 ± 1.87
HgCl_2 -MeOBGDTC 1h	20	912 ± 209	2.16 ± 1.37	1.41 ± 0.98
HgCl_2 -MeOBGDTC 12h	20	705 ± 137	3.05 ± 2.49	2.08 ± 2.04

1: Urine protein

2: Plasma creatinine

*: $P < 0.05$



HgCl₂

Fig. 1. Control group(C) and HgCl₂ alone group. The control group showed intact cortex and medulla proximal tubules. The HgCl₂ alone group revealed diffuse proximal tubular necrosis and detachment of epithelium. The epithelial debris filled up the lumen. The distal tubules were relatively well preserved (×100).

상승하여 뇌로 재분포가 일어나고, 다른 중금속 (Na⁺, Zn²⁺, Ca²⁺, Fe²⁺ 등)도 같이 신장으로 배설되어 체내부족상태를 초래한다(Cory-Slechta 등,

1987). BAL 또한 뇌로 재분배가 일어나고, 쉽게 산화하기 때문에 굉장히 불안정하며, 사용할 때 번거롭고 깊이 근육주사를 해야하므로 고통을 수반한

다는 여러 단점이 있어 현재는 거의 쓰이지 않고 있다(Hoover와 Aposhian, 1983). 이에 뇌의 재분포가 일어나지 않는 착화제 DMSA와 DMPS가 개발

되어 사용되고 있다. DMSA는 경구투여가 가능하고, 치사량이 비교적 안전하며, 다른 금속과의 동반된 배설이 적어 사용하는 데 장점을 가지고 있다.

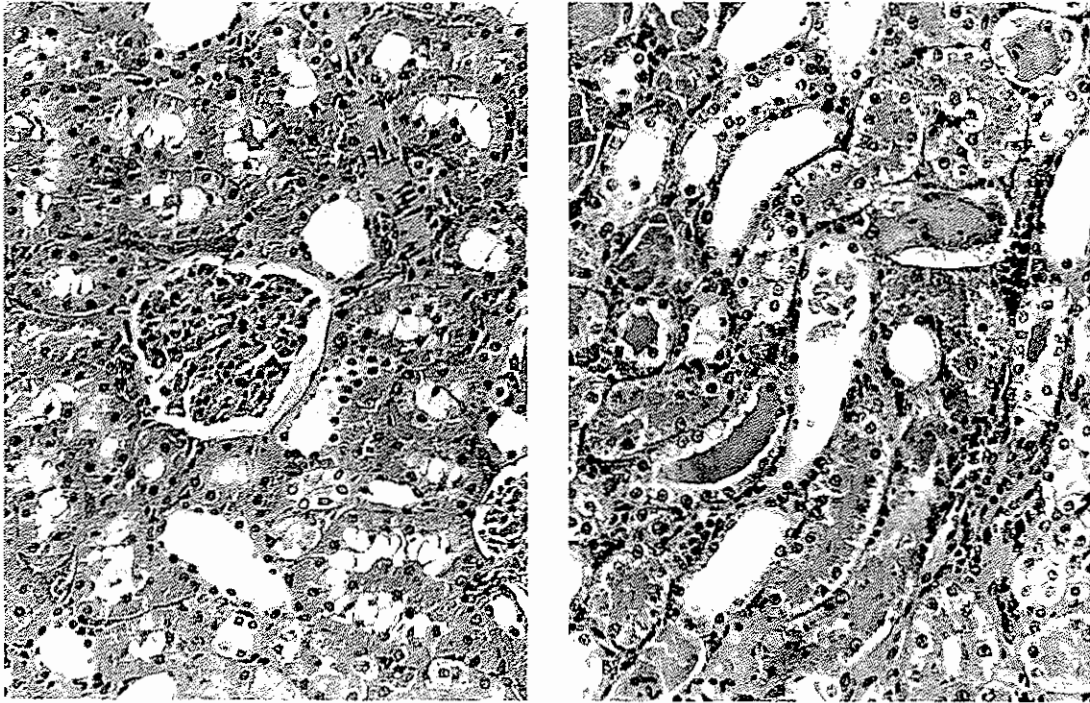


Fig. 2. HgCl_2 -MeOBGDTC 1h group. The proximal tubular epithelium was relatively intact except slight cellular swelling ($\times 100$).

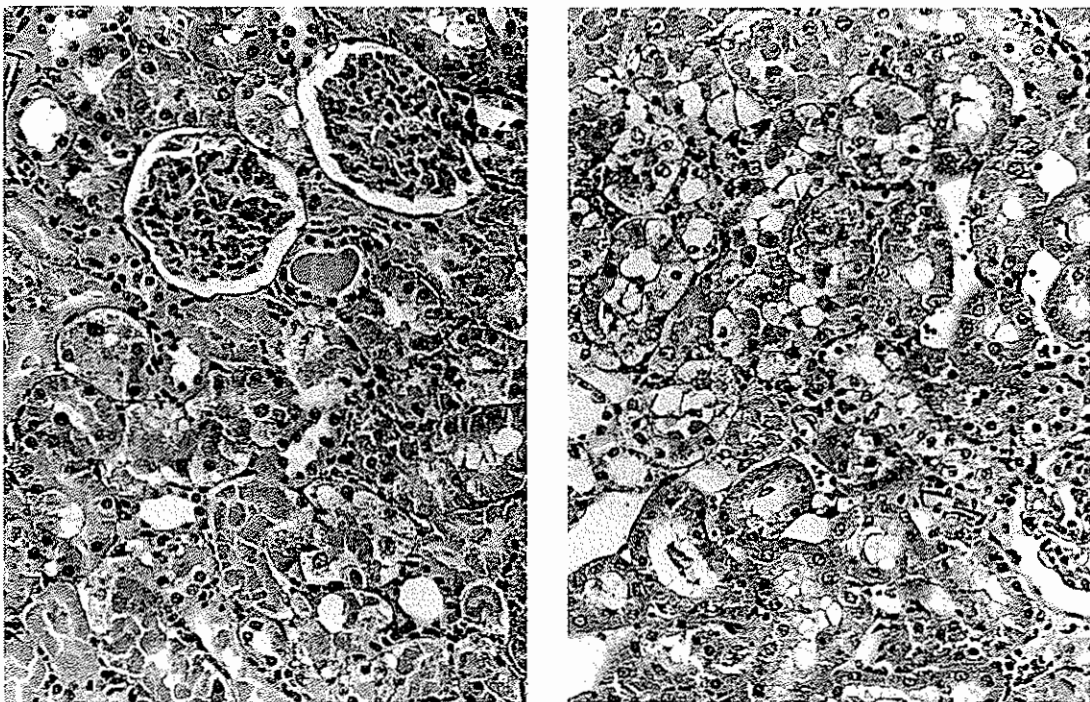


Fig. 3. HgCl_2 -MeOBGDTC 12h group. The proximal tubules of cortex and medulla showed cellular necrosis and detachment of epithelium. The distal tubules were spared ($\times 100$).

그러나 불행히도 아직까지는 인간에게 적용에 한계가 있고, 약동학적 연구가 아직 완전하지 않아 사용에 제한점이 있다(Maiorino 등, 1990). DMPS는 연, 비소 중독 치료에 사용되어 왔으며, 1960년대 이라크 수은 문제시 Penicillamine과 비교했을 때 가장 효과가 큰 것으로 보고되었으며(Clarkson 등, 1981), 비교적 약동학적 연구가 정립되어 있다. 이외에도 더 효과적인 착화제를 개발하기 위하여 많은 연구가 그 후로도 지속되고 있으며, 최근 들어 Sodium-N-(4-methoxybenzyl)-D-glucamine-N-dithiocarbamate (MeOBGDTC)이 개발되어 카드뮴 중독에 대한 매우 고무적인 효과를 보고(Jones 등, 1988; Zao 등, 1990)하였다. 이에 따라 카드뮴과 비슷한 신장 손상을 주로하는 수은중독에서도 그 효과가 생화학적, 병리조직학적으로 규명이 가능할 것으로 생각되고 있다.

이 연구는 새로운 착화제 MeOBGDTC의 수은독성에 대한 효용성을 보고자 하였고, 신체조직내 중금속의 축적량을 측정하고 그때의 신기능 지표의 변화와 병리조직학적 변화를 관찰함으로써 수은에 대한 착화제의 효과를 측정하고자 하였다.

실험 결과 신체에 유입된 수은은 신피질의 경우 수은만 투여한 군 보다 착화제를 투여한 군이 신피질내 수은농도가 유의한 차이를 보이지는 않았지만 감소하였으며, 혈장내 수은 농도는 수은만 투여한 군에서 가장 많은 수은이 남아있는 것을 알 수 있었다. 수은 투여 1시간 후 착화제를 주입한 군에서 혈장내 수은농도가 유의한 차이로 가장 낮았으며, 소변내 수은량은 가장 높았다. 이는 착화제가 수은을 제거하는 효과가 있다는 것을 의미하며, Shimada 등(1991)이 카드뮴 독성 실험 결과와 다소 차이는 있지만 비슷한 결과를 보여 MeOBGDTC이 수은독성에도 치료제로 사용할 수 있는 가능성을 시사하였다. 그러나 소변내 수은 농도가 수은만 투여한 군보다 12시간후 착화제를 투여한 군이 낮은 수치를 보여, 일치된 소견을 보이지 않아 의문이 제기되며, 이후 지속적인 연구로 구명할 필요가 있다.

또한 이 실험에서는 착화제의 효과를 보기 위해 신장의 기능을 알아보았으며, 요농축능력, 소변내 총단백질, 혈장크레아티닌 등의 신기능 지표를 측정하였다. 실험결과 대조군에 비해 수은만 투여한 군에서 현저하게 요농축능력이 저하되었고, 착화제를

투여한 군에서 요농축능력이 증가하였고, Kyle 등(1983)의 보고와 일치하였다. 특히 착화제를 조기에 투여할수록 이러한 현상은 더욱 명확하였다. 일반적으로 요농축 및 희석기전과 관련하여 수분을 재흡수할 수 있는 곳은 근위세뇨관과 집합관이며, 집합관의 경우 ADH의 자극을 받을때에만 수분 흡수가 이루어진다. 따라서 신장손상과 관련하여 요농축 능력이 감소하는 것은 세뇨관 장애로 판단되며(Stein 등, 1978; 박양생, 1988), 이 실험에서와 같이 수은 투여로 급성 세뇨관 피사가 일어나면 요농축 능력이 감소하며, 착화제 투여로 이를 예방하면 요농축능력이 증가하는 것으로 설명이 가능하다.

소변내 총단백질 및 혈장 크레아티닌은 신장손상이 진행되었을 때 증가하는 소견을 보이며, 특히 혈장 크레아티닌은 오직 신장을 통해서만이 체외로 배설되므로 신기능이 감소하여 GFR이 감소하면 혈장 크레아티닌이 증가한다(Stein 등, 1978). 이 실험에서는 수은만 투여한 군에서 소변내 총단백질이 현저하게 증가하였으며, 혈장 크레아티닌도 가장 큰 증가 수치를 보였다. 그러나 착화제를 투여하였을 경우 혈장 크레아티닌은 감소하고 단백뇨는 개선되었으며, 수은 투여 1시간 후에 착화제를 투여한 군이 12시간후 착화제를 투여한 군보다 더욱 신기능이 양호하였다. 이러한 결과는 급성 수은중독에 의해 신부전이 올 수 있고, 착화제 투여로 신장 장애를 예방할 수 있음을 시사하는 소견이다.

마지막으로 수은 투여후 신장조직의 병리조직학적 변화를 관찰하였다. 일반적으로 수은 중독에 의한 신장질환은 만성적 면역학적 기전을 가지며, 막사구체 신염이 1차적으로 나타나며, 종종 신 증후군 범위에서 단백뇨를 보고한다. 그러나 2가 수은이 신독성이 강해 1mg/Kg의 적은 용량으로도 근위부 세뇨관에 축적되어 급성 신부전을 일으킨다(Ladou, 1990). 이를 병리조직학적으로 관찰하면, 근위세뇨관의 상피세포가 구조적으로 변화가 오며, 투여한 수은 용량에 비례하여 조직변화를 보인다. 이와 관련하여 0.5mg/Kg HgCl₂ 이하의 낮은 용량에서는 조직의 변화를 보고 하는가 하면(Kyle 등, 1983), 변화가 없다고 보고하여(Cottrell 등, 1976; Phillips 등, 1977) 상반된 견해가 있지만, 전체적으로 신장조직의 변화를 관찰할 수 있으며 신세뇨관의 변성을 초래한다(Ganote 등, 1974; Hook 등, 1979). 이 실험

에서는 모든군에서 사구체와 원위부 세뇨관에 특별한 변화가 관찰되지 않았고, 수은투여 1시간후 착화제 투여군에서 근위세뇨관의 상피세포가 변성된 소견을 관찰할 수 있었으며, 수은투여 12시간후 착화제 투여군에서 근위세뇨관 괴사가 나타났으며, 수은만 투여한 군에서는 더 심한 세뇨관 괴사를 관찰할 수 있었다. 따라서 이 연구에서 병리조직학적 변화는 생화학적 변화와 일치하는 소견이며, 착화제 투여 시간에 따라 그 효과가 차이가 있을 수 있으며 노출 후 초기에 투여할수록 그 효과가 더 우수하다고 할 수 있다. 결론적으로 우리는 이 연구를 통하여 새로운 착화제 MeOBGDTC가 카드뮴 뿐만아니라 수은 중독에 그 효용성이 있음을 확인하였다.

향후 수은 독성에 대한 착화제의 효과를 보기 위해서는 수은 농도의 변화에 따른 생화학적 및 병리조직학적 변화에 대한 연구와 기타 기준에 이미 사용하고 있는 착화제와 비교 검토가 필요하다.

V. 요약

이 연구는 급성수은 중독에서 나타나는 신장 독성을 관찰하고 착화제를 투여함으로써 그 효과를 알아보기 위해 신체조직내 중금속의 축적량을 측정하고 그때의 신기능 지표의 변화와 병리조직학적 변화를 관찰함으로써 수은에 대한 착화제의 효과를 측정하고자 하였다.

실험 결과 신체에 유입된 수은은 신피질의 경우 수은만 투여한 군 보다 착화제를 투여한 군이 신피질내 수은농도가 감소하였으나 유의하지 않았고, 혈장내 수은 농도는 수은만 투여한 군에서 가장 많은 수은이 남아있는 것을 알 수 있었으며, 수은 투여 1시간 후 착화제를 주입한 군에서 혈장내 수은농도가 유의한 차이로 가장 낮았다.

신장의 신기능 지표의 변화는 요농축능력의 경우 수은 단독 투여군의 경우 가장 저하되었고, 수은 투여 1시간 후 착화제 투여군의 경우 수은 투여군 중에서는 요농축능력이 가장 높았다. 소변내 총 단백질은 대조군에 비해 수은 투여군에서 증가하였으며, 수은 단독 투여군, 12시간후 착화제 투여군, 1시간후 착화제 투여군 순으로 높았다. 혈장 크레아티닌 역시 대조군에 비해 수은 투여군에서 유의하게 증가하였고, 수은 단독 투여군에서 가장 높은 수치를 보였다.

병리조직학적 변화는 모든군에서 사구체와 원위부 세뇨관에 특별한 변화가 관찰되지 않았고, 수은투여 1시간후 착화제 투여군에서 근위세뇨관의 상피세포가 변성된 소견을 관찰할 수 있었으며, 수은투여 12시간후 착화제 투여군에서 근위세뇨관 괴사 현상을 보였으며, 수은만 투여한 군에서는 이보다 더 심한 세뇨관 괴사를 관찰할 수 있었다.

결론적으로 수은 투여에 의해 급성 신세뇨관 괴사가 초래되며, 착화제 투여 시간에 따라 그 효과가 차이가 있을 수 있으며 노출 후 초기에 투여할수록 그 효과가 더 우수하다고 할 수 있다.

REFERENCES

- 박양생, 신장생리. 강두희 편. 생리학. 제3판. 서울, 신광출판사, 1988.
- 이창주, 김광중, 차철환. 전국 형광등 제조 사업장의 수은 오염원에 대한 조사연구. 대한산업의학회지 1990; 2(1): 58-63.
- 장미영, 김광중, 염용태. An intervention study on the outbreak of occupational mercury poisoning. 고대의대논문집 1989;26(1):67-77.
- 차철환, 김광중, 염용태. 우리나라 수은 취급업체의 작업공정 및 수은 중독 위험도에 관한 조사 연구. 대한산업의학회지 1992;4(1):92-104.
- Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Chales M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Dart RC, Aposhian MM. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. Toxicology 1995;97:23-38.
- Clarkson TW, Magos L, Cox C, Greenwood MR, Amini-Zak L, Majeed MA, Al-Damluji SF. Tests of efficacy of antidotes for removal of methyl mercury in human poisoning during the Iraq outbreak. J Pharmacol Exp Therap 1981;218:74-83.
- Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. J Pharmacol Exp Therap 1987;243: 804-813.
- Cottrell RC, Agrelo CE, Gangolli SD, Grasso P. Histochemical and biochemical studies of chemically induced acute kidney damage in the rat. Food Cosmet Toxicol 1976;14:593-598.
- Donaldson ML, Gubler CJ. Biochemical effects of mercury poisoning in rat. Am J Clin Nutri 1978;31:859-864.

Flamenbaum W, Kotchen TA, Oken DE. Effect of renin immunization on mercuric chloride and glycerol-induced renal failure. *Kidney Int* 1972;1:406-412.

Gabard B. The excretion and distribution of inorganic mercury in rats as influenced by several chelating agents. *Arch Toxicol* 1976;35:15-24.

Ganote CE, Reimer KA, Jennings RB. Acute mercuric chloride nephrotoxicity. An electron microscopic and metabolic study. *Lab Invest* 1974;31:633-647.

Haeckel R. Assay of creatinine in serum with use of Fuller's earth to remove interferents. *Clin Chem* 1981;27:179-183.

Hook JB, McCormack KM, Kluwe WM. Biochemical mechanisms of nephrotoxicity. In *Review in Biochemical Toxicology*. Eds, Hodgson E, Bend JR, Philpot RM. New York: Elsevier/North Holland 1979;53-78.

Hoover TD, Aposhian HV. BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;70:160-162.

Ide C. Mercury hazards arising from the repair sphygmomanometers. *Br Med J* 1986;293:1409-1410.

Jones SG, Singh PK, Jones MM. Use of the topliss scheme for the design of more effective chelating agents for cadmium decorporation. *Chem Res Toxicol* 1988;1:234-237.

Joselow MM, Louria DB, Browder AA. Mercurialism; Environmental and occupational aspects. *Ann Intern Med* 1972;76:119-130.

Kyle GM, Luthra R, Brucker JV, Machenzie WF, Acosta D. Assessment of functional, morphological and enzymatic tests for acute nephrotoxicity induced by mercuric chloride. *J Toxicol Environ Health* 1983;12:99-117.

LaDou J. *Occupational Medicine*. New Jersey: Prentice-Hall, 1990.

Maiorino RM, Akins JM, Blaha K, Carter DE, Aposhian HV. Determination and metabolism of Dithiol chelating agents: X. In humans, meso-2-

3-dimercaptosuccinic acid is bound to plasma proteins via mixed disulfide formation. *J Pharmacol Exp Therap* 1990;254:570-577.

Phillips R, Yamauchi M, Cote MG, Plaa GL. Assessment of mercuric chloride-induced nephrotoxicity by p-aminohippuric acid uptake and the activity of four gluconeogenic enzymes in rat renal cortex. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;41:407-422.

Prescott LF, Ansari S. The effects of repeated administration of mercuric chloride on exfoliation of renal tubular cells and urinary glutamic oxaloacetic transaminase activity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;14:97-107.

Roles HA, Gennart JP, Lauwerys R, Buchet JP, Malchaire J, Bernard A. Surveillance of workers exposed to mercury vapor; validation of previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *Am J Ind Med* 1985;7:45-71.

Shapiro IM, Cornblath DR. Neurophysiological and neuropsychological function in mercury-exposed dentist. *Lancet* 1982;1:1147-1150.

Shimada H, Kawagoe M, Kamenosono T, Kiyozumi M, Funakoshi T, Kojima S. Comparative effects of N,N-disubstituted dithiocarbamates on excretion and distribution of cadmium in mice. *Toxicology* 1991;68:157-167.

Snodgrass W, Sulvian JB, Rumack BH, Hashimoto C. Mercury poisoning from home gold ore processing. Use of penicillamine and dimercaprol. *JAMA* 1981; 246(17): 1929-1931.

Stein JM, Lefshitz MD, Barnes LD. Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. *Am J Physiol* 1978;234:F171-181.

Webb JL. *Enzyme and metabolic inhibitor*. Vol 2 New York, Academic. 1966

Zao EC, Foulkes EC, Jones MM. Delayed nephrotoxic effects of cadmium and their reversibility by chelation. *Toxicology* 1990;64:235-243.