

납 및 카드뮴이 흰쥐의 肝과 血液相에 미치는 影響

朱 炳 燦·洪 思 澳

成均館大學校 大學院 藥學科

Effect of Lead and Cadmium on Liver and Blood Phase in Rat

Byung Chan Joo and Sa Uk Hong

Department of Pharmacy in Graduate School of
Sung Kyun Kwan University

ABSTRACT

Among the environmental toxic metals, cadmium and lead compounds are very hazard for human health because these may affect the biological function of human body and furthermore enhance the cause of various disease.

In recent years, as the view of environmental toxicology, the combination of toxic metals suffering human health is especially significant cadmium chloride (10 mg/kg P. O., 1 mg/kg I.P.) and lead acetate (20 mg/kg P.O., 2 mg/kg I.P.) were administered to rats for 4 weeks on alternate days and then examined the effect of these on body weight, tissue weight and also biochemical function in blood and tissue were investigated and comparison of the two experimental groups such as single and combined administration.

According to the results of this experiment, accumulation of heavy metals increased and biological metabolic function grew worse but, in tissue, toxic effect decreased by combined administration and intraperitoneal administration was more toxic than per OS.

緒 論

最近 急進的인 産業化와 人口의 都市集中으로 우리의 生活環境은 人爲的인 汚染物質로 漸次 惡化되

어지고 있다. 特히 重金屬에 依한 環境汚染은 人間을 爲始한 生物體에 直接的인 障害要因이 된다는 點에서 많은 社會的 問題를 惹起시키고 있다.¹⁾ 특히 그 中 카드뮴과 납에 依한 環境汚染과 健康障害에 關한 研究가 많이 進行 報告되고 있다.^{2)~6)}

“Itai-itai”病⁷⁾의 原因物質로 잘 알려진 카드뮴의 急性中毒은 嘔吐, 泄瀉, 腹痛 및 肝과 腎臟에 損傷을 일으키며 慢性中毒으로 臭覺喪失, 기침, 呼吸困難, 體重減少 등을 일으킨다. 또한 Piscator, M⁸⁾은 카드뮴中毒患者에 있어 尿中 β -2-microglobulin의 排泄이 增加된다고 報告하였다.

한편 납 中毒時에는 貧血을 招來한다고 알려져 있고 一般적으로 porphyrin과 heme의 合成을 阻害하고 δ -aminolevulinic acid(δ -ALA) dehydrase를 抑制하며 血中 δ -ALA 濃度を 增加시킴이 報告⁹⁾되고 있다. 그 외에도 hemoglobin 合成阻害와 赤血球 生存期間의 短縮,¹⁰⁾ 腎臟癌,¹¹⁾ 免疫反應의 低下등의 研究報告가 있다.¹²⁾ 또한 Scanlon, J¹³⁾는 납의 teratogenic effect를 報告한 바 있다.

이러한 重金屬類는 單獨으로 보다 混合되어 環境에 存在하면서 人體에 複合的인 影響을 미치고 있다. 이런 觀點에서 重金屬類의 混合暴露에 따라 生體에 미치는 複合作用에 관한 研究가 활발히 進行되고 있는 것이다.^{14)~17)} 그러나 카드뮴과 납은 生體內 作用器管과 機轉이 서로 다르기 때문에 混合投與로 인한 複合作用에 관한 研究는 報告된 바가 없다. 그러나 이들 金屬을 同時投與時 血液이나 肝 및 腎臟 등의 組織內에 다같이 分布하는 것으로 보아 이들 臟器에 미치는 複合作用의 研究도 必要하다고 思料된다. 따라서 著者等은 카드뮴과 납을 單獨 및 併用投與했을 때 rat에 미치는 影響을 究明하고자 本 研究를 試圖하였다.

實驗 方法

1. 實驗動物 및 投與方法

體重 180 g 內외의 sprague dawley 系 male albino rats를 1週日동안 室內溫度 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 濕度 $50 \pm 5\%$ 條件에서 下記의 市販飼料로 飼育하여 實驗室 環境에 適應시킨 후 6마리를 1群으로하여 使用하였다(飼料組成: 조단백질 22.1%, 조지방 3.5%, 조섬유 5.0%, 조회분 8.0%, 칼슘 0.6% 및 인 0.4%).

經口投與群에 있어서 Pb 및 Cd 單獨投與群은 Pb

(Ac)₂와 CdCl₂를 각각 saline 5 ml當 20 mg, 10 mg 이 되도록 溶解하였고 併用投與群은 Pb(Ac)₂ 10 mg, CdCl₂ 5 mg을 역시 saline 5 ml에 溶解하여 體重kg當 5 ml씩 4週間隔日로 投與하였다. 腹腔投與群은 體重kg當 經口投與量의 1/10에 該當하는 量을 saline 5 ml에 溶解하여 使用하였고 對照群은 saline 만을 같은 方法으로 投與하였다.

2. 體重變化 및 重金屬分布

1) 體重과 臟器重量의 變化

藥物 投與直前 및 每週 1回씩, 4週동안 體重을 測定하고 重量增減比率를 算出하였다. 臟器의 重量은 投與終了後 脫血死한 rat의 腹部正中線을 따라 切開하여 肝臟, 腎臟 및 脾臟을 1.15% KCl 等張溶液으로 管流하여 血液을 除去한 후 瀝出하고 濾紙로 水分을 除去하여 測定하였다.

2) 臟器內의 重金屬分布

臟器의 重量을 測定한 後 肝, 腎 및 脾臟을 適量씩 取하여 무게를 달고 각각 도가니에 넣어 $550 \pm 50^\circ\text{C}$ 에서 6時間동안 灰化시켰다. 灰化後 각 도가니에 50% HNO₃를 5 ml씩 넣어 24時間以上 放置하고 濾過하였다. 이 濾液에 蒸溜水를 넣어 10 ml가 되게한 後 Atomic absorption spectrophotometer를 使用하여 Pb와 Cd의 含量을 測定하였다.

3. 血液相의 生化學的 臨床檢査

1) 赤血球 및 白血球 數의 測定

赤血球 數는 RBC pipette, 白血球 數는 WBC pipette으로 血液을 取하여 Glower solution과 0.5% acetic acid에 各各 稀釋하여 미리 slide glass를 덮어놓은 counting chamber의 틈으로 조심스럽게 點適하고 3分間 放置하여 血球가 가라앉은 後 顯微鏡 下에서 觀測하였다.

2) Hemoglobin 및 Hematocrit值의 測定

Hemoglobin은 시아메타헤모구로빈法¹⁸⁾에 依해 U V/Vis spectrophotometer를 使用하여 測定하였고 hematocrit 值는 capillary法에 依하여 測定하였다.

3) 血清中 AST, ALT, ALP, total protein, albumin 및 Ca⁺⁺의 測定

AST, ALT, ALP, total protein, albumin 및 Ca^{++} 의測定用試藥(亞山製藥, 日本)을 사용하여 auto analyzer로 各各의 血清中の 濃度를 測定하였다.

4. 組織檢査

摘出한 肝臟과 腎臟을 10% formalin에 넣어 保管하였다. 自動組織標本 製作器를 使用하여 fixation, dehydration 및 embedding 過程까지 進行한 다음 microtome으로 5~6 micron이 되도록 薄切하고 paraffin을 除去한 後 hematoxilin으로 5分間 核染色 및 eosin alcohol 溶液으로 原形質染色하여 封入하였다.

結果 및 考察

1. 重量變化 및 重金屬分布

1) 體重變化

體重變化는 Table 1에서 보는 바와 같이 經口投與群에 있어서는 4週後 對照群의 體重이 46.7% 增加한데 비해 Pb 單獨投與群은 23.4% 增加하였으나 Cd 單獨投與群은 6.5%가 減少하였고 併用投與群은 11.1%로 若干 增加하였다. 腹腔投與群에서는 對照群이 36.7% 增加하였고 Pb 單獨投與群은 19.7% 增加하였으며 Cd 單獨投與群은 9.8%, 併用投與群은 8.4%가 增加하여 併用投與에 따른 顯著한 體重增加 抑制現象을 볼 수 있었다.

一般的으로 投與方法에 關係없이 Cd 單獨 및 混合 投與群에서는 Pb 投與群에 比하여 2週째부터 有意性있는 體重增加抑制效果를 볼 수 있었다. 이는 李⁶⁾ 및 大森¹⁹⁾의 Cd이 體重에 미친 實驗結果와 一致하였다.

2) 臟器의 重量變化

肝臟과 腎臟의 重量變化는 Table 2에서 보는 바와 같이 經口投與群에 있어서 Pb, Cd 單獨 및 併用 投與群이 대체로 增加하는 傾向은 보이나 큰 變化는 없었다. 이 結果는 糸川²⁰⁾의 報告와 類似하였다.

3) 臟器別 Pb 및 Cd의 含量

臟器別 Pb 및 Cd의 蓄積量은 Table 3에서 보는

바와 같이 腹腔投與群이 經口投與群에 比하여 一般的으로 높았고 Cd 單獨 및 混合投與時 顯著히 높았으며 腎臟에서 매우 높은 分布를 보였다.

2. 血液所見

1) 赤血球 및 白血球 數의 變化

Table 4에서 보는 바와 같이 經口投與群의 赤血球數는 4週째 對照群이 $8.84 \times 10^3/mm^3$ 으로 거의 變動이 없었으나 重金屬投與群은 2週까지는 變動이 없다가 3週 및 4週째에 全般的으로 減少하였다. 白血球는 4週째에 對照群의 $7.43 \times 10^3/mm^3$ 에 비해 Pb 單獨, Cd 單獨 및 併用投與群이 다같이 그다지 큰 幅으로 떨어지지 않는 않았다. 腹腔投與群에서는 經口投與群과 같이 全般的으로 對照群에 비해 持續的으로 減少하나 4週째에는 經口投與群보다 더욱 減少되었음을 알 수 있었다. Pb에 依한 赤血球의 減少는 Augusta²¹⁾의 報告와 一致하였으며 白血球의 減少는 鄭⁵⁾의 報告와 一致하였다. 이러한 結果는 Pb가 赤血球 壽命을 短縮시키고 hemoglobin 生合成酵素, 卽 ALAS (δ -aminolevulinic acid synthetase)와 ALAD (δ -aminolevulinic acid dehydrase) 등을 阻害하기 때문인 것으로 思料된다. 또한 Cd 投與에 依한 減少는 Cd이 腸管에서 鐵의 吸收를 妨害하며 間接的인 影響을 주기 때문인 것으로 思料된다.

2) Hemoglobin 및 Hematocrit 值의 變化

Table 5에서 보는 바와 같이 經口投與群의 hemoglobin은 對照群에 비해 全般的으로 減少하였다. 4週後 Pb 單獨 및 混合 投與群에서 各各 12.31 g/dl, 13.19 g/dl였으나 Cd 單獨投與群에서는 13.62 g/dl로 減少率이 若干 낮았다. 腹腔投與群에서도 全般的으로 減少되었으며 經口投與群과 別로 큰 差異가 없었다. hematocrit值는 對照群에 比하여 經口 및 腹腔投與群에서 다같이 減少되는 傾向을 보이고 3, 4週째는 有意하게 減少하였다.

Hemoglobin 및 hematocrit 值에서 모두 Cd 보다 Pb가 더 減少시켜 Pb가 hemoglobin 合成에 有關함을 보여 주는 것으로 思料된다. 이러한 減少는 鄭⁵⁾의 報告에서 Pb 및 Cd 投與時 나타난 結果와 一致한다.

Table 1. Effect of cadmium chloride and lead acetate on body weight in rats

n = 6

		0	1	2	3	4(weeks)
P.O.	Control	203.2 ± 10.2	224.9 ± 8.57 (10.7)	246.1 ± 9.82 (21.1)	267.3 ± 11.04 (31.5)	298.1 ± 10.71 (46.7)
	Pb	201.1 ± 5.81	223.0 ± 11.02 (10.9)	238.1 ± 16.74 (18.4)	243.2 ± 16.33 (20.9)	248.1* ± 11.13 (23.4)
	Cd	202.7 ± 11.72	196.2 ± 9.80 (-3.2)	202.9* ± 14.29 (0.1)	199.3** ± 12.68 (-1.7)	189.5*** ± 9.92 (-6.5)
	Pb + Cd	204.1 ± 8.92	202.9 ± 7.35 (-0.6)	207.4* ± 11.43 (1.6)	214.6** ± 9.41 (5.1)	226.7** ± 11.89 (11.1)
I.P.	Control	204.0 ± 9.31	221.4 ± 7.76 (8.5)	243.2 ± 10.21 (19.2)	262.4 ± 13.47 (28.6)	278.8 ± 12.76 (36.7)
	Pb	202.8 ± 8.96	218.9 ± 10.61 (7.9)	240.0 ± 11.02 (18.3)	246.5 ± 8.98 (21.5)	242.7* ± 9.39 (19.7)
	Cd	203.7 ± 12.68	213.8 ± 12.66 (5.0)	209.2* ± 11.84 (2.7)	228.5 ± 11.12 (12.2)	223.7** ± 12.25 (9.8)
	Pb + Cd	201.6 ± 10.96	208.3 ± 10.61 (3.3)	201.3* ± 10.26 (-0.1)	221.3* ± 11.86 (9.8)	218.6* ± 15.51 (8.4)

All values are mean ± S. E.

Significantly different from control : * ; P < 0.05, ** ; P < 0.01, *** ; P < 0.001

() : increase percent

Table 2. Effect of cadmium chloride and lead acetate on tissue weight (g/100g body weight) in rats

n = 6

		Control	Pb	Cd	Pb + Cd
P.O.	Liver	3.61 ± 0.098	3.78 ± 0.158 (4.7)	3.55 ± 0.122 (-0.17)	3.83 ± 0.142 (6.1)
	Kidney	0.82 ± 0.023	0.89* ± 0.023 (8.5)	0.84 ± 0.038 (2.4)	0.85 ± 0.041 (3.7)
I.P.	Liver	3.62 ± 0.087	3.82 ± 0.120 (5.8)	3.90* ± 0.103 (8.0)	4.04* ± 0.125 (11.9)
	Kidney	0.83 ± 0.033	0.86 ± 0.034 (4.9)	0.91* ± 0.029 (11.0)	0.87 ± 0.051 (6.1)

All values are mean ± S.E.

Significantly different from control : * ; P < 0.05

() : increase percent.

3) 血清中 AST, ALT 및 ALP의 變化

Table 6에서 보는 바와 같이 經口投與群의 AST 는 Pb 單獨投與에서는 對照群에 비해 別 變化가 없

었으나 Cd 單獨 및 混合 投與群은 2週부터 有意하게 增加하고 있다. ALT는 Pb, Cd 單獨 및 混合 投與群에서 大體로 3週에서부터 漸次 有意性있게 增加

하였다. 腹腔投與群도 經口投與群과 類似한 傾向을 보였다. ALT는 投與方法에 關係없이 各 實驗群에서 2週째부터 漸次 有意하게 減少되어 4週째에 가서는 變化幅이 對照群에 比하여 顯著히 커졌다. AST, ALT의 이같은 上昇은 납을 投與한 能川²²⁾ 및 카드뮴을 投與한 伊藤²³⁾의 報告와 類似하였다.

4) 血清中 Total Protein, Albumin 및 A/G

ratio의 變化

Table 7에서 보는 바와 같이 經口投與群에서는 T-protein, albumin 및 A/G ratio 모두 대체로 混合投與群은 2週부터, 單獨投與群은 3週부터 減少하였다. 腹腔投與群에서도 經口投與群과 類似한 傾向을 보였고 4週째에 經口投與群보다 약간 減少되는 傾向을 보였으나 別差異는 없었다. 各 藥物投與群에서

Table 3. Content (µg/g) of Pb and Cd in tissues of rat after cadmium chloride and lead acetate administration n = 6

		Control		Pb(Ac) ₂	CdCl ₂	Pb(Ac) ₂ + CdCl ₂	
		Pb	Cd	Pb	Cd	Pb	Cd
P.O.	Liver	0.90 ±0.071	0.12 ±0.008	5.38 ±0.442	9.08 ±0.536	5.00 ±0.340	6.92 ±0.414
	Kidney	1.56 ±0.138	0.18 ±0.011	14.18 ±0.738	8.30 ±0.594	8.04 ±0.413	3.94 ±0.209
I.P.	Liver	0.88 ±0.091	0.12 ±0.009	6.73* ±0.450	20.81*** ±1.195	6.25* ±0.395	9.15** ±0.492
	Kidney	1.58 ±0.123	0.18 ±0.010	17.73 ±1.106	45.15*** ±1.187	10.05 ±0.422	19.34 ±1.189

All values are mean ± S.E.

Significantly different from P.O. : *, P < 0.05, **, P < 0.01, ***, P < 0.001

Table 4. Effect of cadmium chloride and lead acetate on red blood cell (10⁶/mm³) and white blood cell (10³/mm³) in Rats n = 6

		1		2		3		4 (weeks)	
		RBC	WBC	RBC	WBC	RBC	WBC	RBC	WBC
P.O.	Control	8.86 ±0.190	7.63 ±0.236	8.92 ±0.176	7.56 ±0.264	8.95 ±0.200	7.47 ±0.279	8.84 ±0.135	7.43 ±0.265
	Pb	8.70 ±0.214	7.42 ±0.267	8.27* ±0.190	7.27 ±0.366	8.04** ±0.180	7.06 ±0.290	7.81** ±0.214	6.31* ±0.307
	Cd	8.80 ±0.170	7.34 ±0.381	8.67 ±0.223	7.02 ±0.274	8.27* ±0.183	6.53* ±0.242	8.05* ±0.201	6.49** ±0.259
	Pb + Cd	8.61 ±0.248	7.51 ±0.169	8.56 ±0.229	7.39 ±0.209	8.31* ±0.207	7.28 ±0.185	8.06* ±0.170	6.86* ±0.232
I.P.	Control	8.84 ±0.189	7.59 ±0.307	8.95 ±0.169	7.52 ±0.325	8.87 ±0.218	7.46 ±0.311	8.86 ±0.182	7.45 ±0.249
	Pb	8.65 ±0.166	7.24 ±0.437	8.49 ±0.211	6.95 ±0.322	8.10* ±0.154	6.07** ±0.278	7.52** ±0.269	5.92** ±0.217
	Cd	8.75 ±0.187	7.12 ±0.340	8.33* ±0.191	6.51* ±0.280	8.14* ±0.213	6.49* ±0.316	7.66** ±0.227	6.28** ±0.177
	Pb + Cd	8.50 ±0.205	7.36 ±0.331	8.21* ±0.189	6.68* ±0.300	7.85** ±0.212	6.59* ±0.263	7.30*** ±0.184	6.43** ±0.267

All values are mean ± S.E.

Significantly different from control : *, P < 0.05, **, P < 0.01, ***, P < 0.001

Table 5. Effect of cadmium chloride and lead acetate administration on hemoglobin (g/dl) and hematocrit (%) in rats. n = 6

	1		2		3		4 (weeks)	
	Hb.	Ht.	Hb.	Ht.	Hb.	Ht.	Hb.	Ht.
Control	14.74 ± 0.260	48.98 ± 2.069	14.86 ± 0.262	48.03 ± 2.083	14.87 ± 0.261	49.06 ± 2.071	14.78 ± 0.258	48.96 ± 2.046
P.O. Pb	14.34 ± 0.275	46.74 ± 2.548	13.97* ± 0.247	44.71 ± 4.049	12.67** ± 0.418	37.24* ± 2.980	12.31*** ± 0.299	36.62** ± 2.619
Cd	14.59 ± 0.345	48.19 ± 2.687	14.21 ± 0.348	42.78 ± 2.741	13.91* ± 0.336	40.45* ± 2.708	13.62* ± 0.328	41.04* ± 2.832
Pb + Cd	14.60 ± 0.332	47.11 ± 1.924	13.98 ± 0.369	42.97 ± 2.397	13.53* ± 0.331	40.39* ± 2.578	13.19** ± 0.289	38.98* ± 2.688
Control	14.72 ± 0.297	48.92 ± 2.184	14.79 ± 0.346	48.96 ± 2.374	14.84 ± 0.301	49.01 ± 2.433	14.70 ± 0.411	48.89 ± 2.317
I.P. Pb	14.19 ± 0.315	46.31 ± 2.979	14.07 ± 0.332	43.21 ± 3.585	13.18** ± 0.319	41.34* ± 2.588	12.89** ± 0.331	38.12* ± 2.863
Cd	14.11 ± 0.318	49.51 ± 2.169	14.09* ± 0.255	48.64 ± 2.434	13.58** ± 0.247	42.61 ± 3.026	13.29** ± 0.299	40.36* ± 3.190
Pb + Cd	14.55 ± 0.275	48.04 ± 1.856	14.16 ± 0.318	46.71 ± 2.013	13.21** ± 0.250	41.88* ± 2.091	13.11** ± 0.332	36.66* ± 2.601

All values are mean ± S.E.

Significantly different from control : *; P < 0.05, **; P < 0.01, ***; P < 0.001

Table 6. Effect of cadmium chloride and lead acetate on S-AST, S-ALT and ALP in rats

n = 6

Weeks	AST (K unit)				ALT (K unit)				ALP (K-A unit)			
	Cont.	Pb	Cd	Pb + Cd	Cont.	Pb	Cd	Pb + Cd	Cont.	Pb	Cd	Pb + Cd
1	52.6 ±4.19	53.2 ±1.89	57.6 ±2.10	55.3 ±1.53	23.8 ±1.02	24.0 ±1.43	25.9 ±1.18	24.3 ±1.20	7.8 ±0.38	7.7 ±0.38	7.4 ±0.38	7.3 ±0.36
P.O. 2	52.8 ±4.68	52.7 ±1.69	61.5* ±1.98	60.1 ±2.51	24.3 ±1.00	25.3 ±0.92	26.4 ±1.11	25.5 ±1.05	8.0 ±0.31	7.0* ±0.51	6.5 ±0.36	6.8* ±0.29
3	53.1 ±2.87	50.8 ±2.07	65.8* ±3.12	61.3* ±2.66	24.0 ±1.17	27.1* ±0.96	29.3** ±0.94	25.9 ±1.27	8.2 ±0.33	6.8* ±0.35	5.3** ±0.41	6.6* ±0.40
4	53.9 ±5.82	52.5 ±2.88	67.9** ±3.27	62.7* ±2.85	22.1 ±1.45	27.4* ±1.08	30.1** ±1.07	26.8* ±0.84	7.9 ±0.34	6.4 ±0.35	4.6** ±0.48	5.9** ±0.39
1	53.5 ±2.00	52.8 ±2.47	55.9 ±2.58	54.6 ±3.18	24.5 ±1.14	24.8 ±1.00	27.2 ±1.52	26.8 ±1.49	7.9 ±0.34	7.1 ±0.35	6.9 ±0.38	6.8* ±0.30
I.P. 2	52.3 ±4.73	49.2 ±2.36	63.2* ±2.88	58.6 ±2.91	24.0 ±1.09	24.7 ±1.15	29.3** ±1.06	26.8 ±1.18	7.7 ±0.35	6.7* ±0.34	6.2* ±0.35	6.4* ±0.33
3	53.6 ±2.00	48.3 ±2.74	69.3** ±2.32	62.6* ±2.08	24.2 ±0.97	27.6* ±0.92	31.2** ±1.11	27.3* ±0.85	8.4 ±0.36	6.5* ±0.38	6.1** ±0.32	5.7* ±0.34
4	54.7 ±5.21	53.5 ±3.12	75.8** ±2.42	64.3* ±2.58	22.6 ±1.35	28.2* ±1.23	36.7** ±1.29	29.5** ±0.87	7.9 ±0.31	6.0* ±0.30	4.9** ±0.35	4.8*** ±0.41

All values are mean ± S.E.

Significantly different from control : *; P < 0.05, **; P < 0.01, ***; P < 0.001

total protein이 對照群에 비해 若干 減少하는 傾向을 보였는데 이는 能川²²⁾의 報告와 類似하였다. albumin은 Pb 投與群에서 經口나 腹腔 投與에

어서 大같이 顯著히 減少하여 Six²⁴⁾의 報告와 類似하였고 Cd 投與群에서도 經口 및 腹腔 投與群 모두 減少하여 石嶺²⁵⁾의 報告와 一致하였다. 併用投與群

Table 7. Effect of cadmium chloride and lead acetate on total protein (g/dl), albumin (g/dl) and A/G ratio in serum of rats

	1			2			3			4 (weeks)		
	Pro.	Alb.	A/G	Pro.	Alb.	A/G	Pro.	Alb.	A/G	Pro.	Alb.	A/G
Control	6.68 ±0.166	3.72 ±0.140	1.24 ±0.041	6.88 ±0.188	3.81 ±0.106	1.25 ±0.045	6.64 ±0.189	3.65 ±0.118	1.22 ±0.033	6.71 ±0.177	3.73 ±0.110	1.26 ±0.037
Pb	6.74 ±0.149	3.69 ±0.196	1.21 ±0.041	6.76 ±0.136	3.66 ±0.171	1.18 ±0.041	6.45 ±0.136	3.18* ±0.176	0.97** ±0.049	6.38 ±0.240	2.92** ±0.208	0.85** ±0.061
Cd	6.41 ±0.173	3.56 ±0.135	1.25 ±0.053	6.32* ±0.152	3.32* ±0.127	1.11 ±0.061	6.34 ±0.158	3.02* ±0.167	0.93** ±0.053	6.06* ±0.210	2.95** ±0.147	0.95** ±0.045
Pb + Cd	6.56 ±0.185	3.47 ±0.147	1.22 ±0.049	6.43* ±0.164	3.27* ±0.122	1.04* ±0.049	6.40 ±0.162	2.97* ±0.184	0.90** ±0.061	6.05 ±0.292	2.88** ±0.118	0.91** ±0.053
Control	6.72 ±0.145	3.76 ±0.182	1.25 ±0.051	6.93 ±0.164	3.78 ±0.162	1.24 ±0.056	6.85 ±0.160	3.82 ±0.141	1.26 ±0.048	6.89 ±0.167	3.97 ±0.132	1.24 ±0.046
Pb	6.64 ±0.197	3.46 ±0.163	1.09 ±0.049	6.71 ±0.221	3.30** ±0.184	0.97** ±0.053	6.71 ±0.231	3.09** ±0.110	0.92** ±0.061	6.27 ±0.217	2.79** ±0.143	0.80 ±0.045
Cd	6.33 ±0.211	3.41 ±0.167	1.17 ±0.049	6.47 ±0.181	3.36* ±0.155	1.08* ±0.045	6.43 ±0.189	3.16* ±0.151	1.06* ±0.049	5.93* ±0.207	2.93** ±0.135	0.98** ±0.057
Pb + Cd	6.38 ±0.315	3.34 ±0.135	1.10 ±0.065	6.46* ±0.141	3.20* ±0.151	0.99** ±0.057	6.44* ±0.146	3.05** ±0.135	0.98** ±0.057	5.92* ±0.202	2.80** ±0.171	0.90** ±0.069

All values are mean ± S. E.

Significantly different from control : *; P < 0.05, **; P < 0.01, ***; P < 0.001

n = 6

Table 8. Effect of cadmium chloride and lead acetate on the concentration (mg/dl) of Ca⁺⁺ in serum of rats

n = 6

		1	2	3	4 (weeks)
P.O.	Control	10.6 ± 0.33	10.7 ± 0.36	10.9 ± 0.39	10.8 ± 0.43
	Pb	10.4 ± 0.33	10.1 ± 0.36	9.8 ± 0.40	9.9 ± 0.44
	Cd	9.7 ± 0.44	9.2* ± 0.38	8.7** ± 0.42	8.2* ± 0.50
	Pb + Cd	10.2 ± 0.38	9.8 ± 0.42	9.2* ± 0.39	8.8* ± 0.50
I.P.	Control	11.0 ± 0.46	10.8 ± 0.51	10.7 ± 0.41	10.9 ± 0.49
	Pb	10.5 ± 0.50	10.3 ± 0.49	10.1 ± 0.58	9.7 ± 0.54
	Cd	10.7 ± 0.48	10.5 ± 0.49	10.0 ± 0.40	9.5* ± 0.42
	Pb + Cd	10.3 ± 0.47	10.2 ± 0.41	9.5* ± 0.48	9.6* ± 0.36

: All values are mean ± S. E.

Significant different from control : *; P < 0.05, **; P < 0.01

은 Pb, Cd 單獨 投與群에 比하여 albumin이 더욱 減少하였으나 有意性은 없었다. A/G ratio는 藥物投與群에서 經口 및 腹腔 投與時 다같이 對照群에 比해 全般的인 減少를 보였으며 特히 其中 Pb 單獨 投與群의 減少가 가장 크게 나타났다. 岬

5) Ca⁺⁺의 變化

Table 8에서 보는 바와 같이 血中 Ca⁺⁺의 濃度는 經口 投與群에서 全般的으로 減少하였고 Pb 單獨 投與群에서는 有意性을 볼 수 없었으나 Cd 單獨 및 併用 投與群에서는 對照群에 比해 若干 減少하는 傾向을 보였다. 그러나 Cd 單獨 投與群은 2週째부터, 混合 投與群은 3週째부터 有意性있는 減少를 보이기 始作했다. 腹腔 投與群도 經口 投與群과 類似한 傾向을 보였으며 Cd 單獨 投與群은 4週째에 混合 投與群은 3週째부터 有意한 減少를 보였다. Ca⁺⁺는 一般的으로 Pb 單獨 投與群에서 別 變化가 없는데 比해 Cd 單獨 및 混合 投與群에서 若干 減少하였다. 이는 Ca⁺⁺의 腸管 吸收를 Cd에 依해서 阻害되기 때문인 것으로 생각된다. 또한 混合 投與時의 Cd量이 單獨 投與時의 半量임에도 不拘하고 비슷한 程度로 減少한 것은 Pb에 因한 影響이 아닌가 思料된다.

3. 組織의 病變

1) 對照群 (Fig. 1)

2) Pb(Ac)₂ 單獨 投與群의 變化 (Fig. 2)

肝細胞는 經口 投與群에서 necrosis가 넓게 擴散되어 있고 腹腔 投與群은 subcapsular granuloma(화살표)가 形成됨과 同時에 necrosis가 일어났다. 腎臟細胞는 經口 投與群에서 proximal tubule에 非典型的인 hypertropic epithelial cell(화살표)이 나타났으며 腹腔 投與群은 hypertropic epithelial cell이 生成됨과 同時에 fibrin cast가 보여진다.

3) CdCl₂ 單獨 投與群의 變化 (Fig. 3)

肝細胞는 經口 投與群에서 necrosis가 일어났고 腹腔 投與群은 subcapsular necrosis 및 非典型的인 giant hepatocytes(화살표)가 形成되었다. 腎臟細胞는 經口 投與群에서 proximal tubule에 fibrin cast(화살표)가 甚하게 나타났고 腹腔 投與群은 glomerular tuft(화살표)가 congestion 되었고 fibrin cast는 넓게 퍼져있다.

4) 併用 投與群의 變化 (Fig. 4)

肝細胞는 經口 投與群에서 capsular fibrosis 및

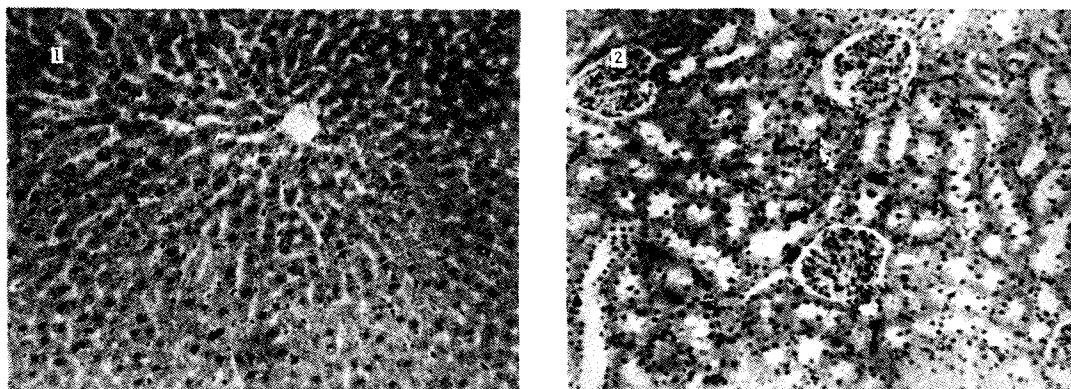


Fig. 1. Liver and kidney of control group. A little capillary congestion in glomerulus (2) and, none of other changes are shown. (salien 5ml/kg P.O. or I.P. for 4 weeks on alternate days).

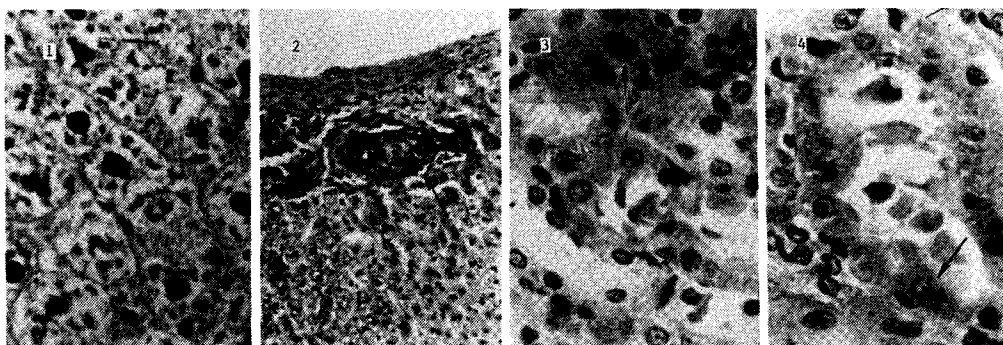


Fig. 2. Effect of $\text{pb}(\text{Ac})_2$ administration on rat's tissues.
 1. Diffuse hepatocytic necrosis ($\text{pb}(\text{Ac})_2$ 20mg/kg P.O., liver, H&E, x400).
 2. Subcapsular granuloma formation and diffuse hepatocytic necrosis (arrow). ($\text{pb}(\text{Ac})_2$ 2mg/kg I.P., liver, H&E, x100)
 3. Atypical hypertrophic epithelial cell (arrow) in proximal tubule. ($\text{pb}(\text{Ac})_2$ 20mg/kg P.O., kidney, H&E, x400).
 4. Atypical hypertrophic epithelial cells (arrow) and fibrin cast. ($\text{pb}(\text{Ac})_2$ 2mg/kg I.P., kidney, H&E, x400).

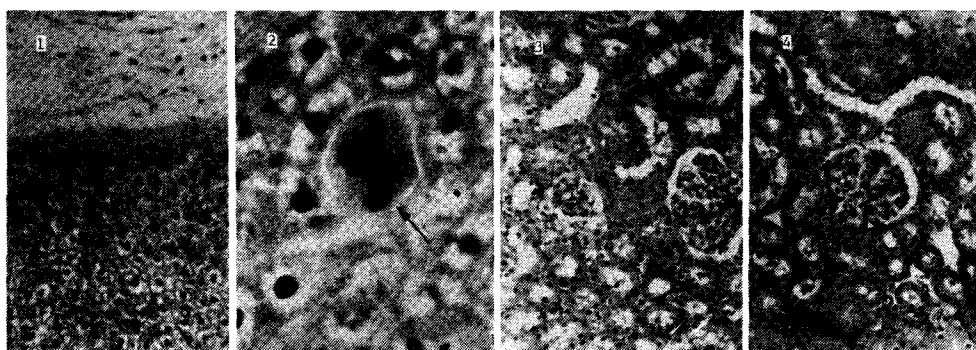


Fig. 3. Effect of CdCl_2 administration on rat's tissues.
 1. Hepatocytic necrosis (CdCl_2 10mg/kg P.O., liver, H&E, x100).
 2. Subcapsular hepatocytic necrosis and atypical giant hepatocytes (arrow). (CdCl_2 1mg/kg I.P., liver, H&E x400).
 3. Diffuse fibrin cast (arrow) in proximal tubule (CdCl_2 10mg/kg P.O., kidney, H&E, x100)
 4. Congested glomerular tuft (arrow) and fibrin cast in proximal tubule. (CdCl_2 1mg/kg I.P., kidney, H&E x100).

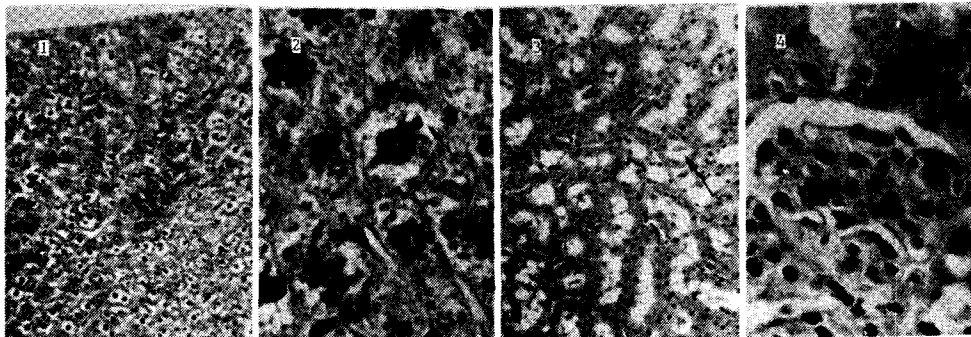


Fig. 4. Effect of $Pb(Ac)_2$ and $CdCl_2$ mixed administration on rat's tissues.

1. Capsular fibrosis and diffuse hepatocytic necrosis ($Pb(Ac)_2$ 10mg + $CdCl_2$ 5mg/kg P.O., liver, H&E, x100)
2. Capsular fibrosis and diffuse intracytoplasmic coagulated (arrow). ($Pb(Ac)_2$ 1mg + $CdCl_2$ 0.5mg/kg I.P., liver, H&E, x400)
3. Diffuse fibrin cast (arrow). ($Pb(Ac)_2$ 10mg + $CdCl_2$ 5mg/kg P.O., kidney, H&E, x100)
4. Congested glomerular capillary and intraluminal fibrin cast formation in proximal tubule ($Pb(Ac)_2$ 1mg + $CdCl_2$, 0.5mg/kg I.P., kidney, H&E, x400)

necrosis가 넓게 확산되어 있고腹腔投與群은 capsular fibrosis 및 intracytoplasmic coagulate (화살표)가 形成되어 necrosis가 進行中이다. 腎臟細胞는 經口投與群에서 fibrin cast (화살표)가 확산되어 있고腹腔投與群은 glomerular capillary가 congestion 되었고 proximal tubule에 intraluminal fibrin cast가 形成되었다.

다 Cd 投與群에서 더욱 顯著하였다.

Albumin은 併用投與時 A/G ratio는 Pb 投與群에서 減少하였다. 血清內 Ca^{++} 의 濃度는 Cd 投與群 및 混合投與群에서 若干 減少하며腹腔投與時보다 經口投與時에 더 減少하였다.

組織病變에 對한 影響은 單獨投與群보다 併用投與群에서 오히려 더 輕微하게 나타났다.

結 論

흰쥐에 Cd와 Pb를 4週동안 單獨으로 또는 併用하여 經口 및 腹腔投與하고 體重變化, 血液相 및 組織變化를 觀察하였다.

各 實驗群에서 體重減少와 臟器重量增加가 나타났으며 Pb 投與群보다 Cd 및 混合 投與群이 더욱 影響이 크게 나타났다.

臟器內 Cd 및 Pb의 蓄積量은 一般의으로 經口投與時에 比하여 腹腔投與時 더욱 높았다.

赤血球 및 白血球의 減少는 Pb 投與群에서 甚했고 併用投與에 依한 影響은 別로 없었으며 hemoglobin과 hematocrit值도 같은 結果를 나타냈다.

ALT, AST의 增加와 ALP의 減少는 Pb投與群보

參 考 文 獻

1. McKee, W.D.: Environmental Problems in Medicine 1st. ed., 643~655, Charles, C. Thomas. Illinois (1974)
2. Benjamin, M., Sahagian, I. Harding-Barlow and Perry, H.M.: Transmural movements of zinc, manganese, cadmium, and lead on the growth and survival of rat. *J. Nutr.*, **80**, 48 (1963)
3. Schroeder, H.A., Balassa, J.J. and Vinton, W. H.: Chromium, cadmium and lead in rats: Effects on life span, tumores and tissue levels. *J. Nutr.*, **86**, 51 (1965)
4. De Bruin, A.: Certain biological effects of lead upon the animal organism. *Arch. Environ. Health.*, **23**, 249~260 (1971)
5. 鄭 勇, 鄭聖根, 權肅杓: 카드뮴 및 납화합물 중

- 독에 의한 혈액학적 소견과 면역 적혈구에 대한 항체생산 세포수에 미치는 영향. 豫防醫學會誌, **15(1)**, 89~94 (1982)
6. 李榮玉, 申璣峻 : 카드뮴이 白鼠에 미치는 影響과 水銀과의 相互作用에 關한 實驗的 研究. 高醫大誌, **14(1)**, 151~159 (1977)
 7. Itai-Itai病, Itai-Itai病 研究班 研究報告書 (1967)
 8. Piscator, M: β -2-Microglobulin in the diagnosis of chronic cadmium poisoning, 61~72, Pharma. Pharma. Belgian European Press (1978)
 9. De Bruin A.: Effect of lead exposure in the level of δ -ALAD activity. *Med. Lar.*, **59**, 411~418 (1968)
 10. Zielhuis, R.L.: Dose-response relationships for inorganic lead. *Int. Arch. Occup. Health*, **35**, 1~18 (1975)
 11. Sunderman, F.W.: Carcinogen effect of methals. *Fed. Proc*, **37**, 10 (1978)
 12. Gallagher, K. et al: Trace metal modification of immunocompetence. *Clin. Immunol & Immunopatho.*, **13(4)**, 369~77 (1979)
 13. Scanlon, J.: Fetal effect of lead exposure. *Pediatrics*, **40**, 145~146 (1972)
 14. Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.: Zinc protection against cadmium injury to rat testis. *Arch. Path.*, **71**, 274 (1961)
 15. Parizek, J.: The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocr.*, **15**, 56 (1957)
 16. Webb, M.: Protection by zinc against cadmium toxicity. *Biochemical Pharmacology*, **21**, 2767 (1972)
 17. Perry, H.M., Erlauger, M., Yunice, A and Perry, E.F.: Mechanism of th acute hypertensive effect of intra arterial cadmium and mercury in anaesthetized rats. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**, 963 (1967)
 18. 林洙漢, 洪思澳 : Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate가 Rat의 肝의 活性酵素에 미치는 影響, 成均館大學校 大學院, 碩士學位論文 (1983)
 19. 大森義仁, 高仲 正, 小野田飲一 : 有害金屬의 生體內舉動에 關한 研究. 食衛誌 **16(4)**, 240 (1975)
 20. 糸川嘉久子 : 重金屬, Vitamin類 前投與가 Mouse의 急性카드뮴 中毒에 미치는 影響, 日衛誌 **26(6)**, 498~504 (1972)
 21. Augusta, A.M., Lornold, M. and Uthman, E.: Influence of dietary factors on blood and tissue lead concentrations and lead toxicity. *Toxicol. Appl. Phar.*, **41**, 361~367 (1977)
 22. 能川浩二, 小林悅子, 石崎有信, 慢性카드뮴 中毒의 臨床化學的研究(2) 貧血, 日衛誌, **34(2)**, 415~419 (1979)
 23. 伊藤直則, 村井佳幸, 栗田秀樹, 大谷元彦 ; 鉛投與 Rat의 血中鉛量에 대한 바나듐의 影響, 重金屬과 酵素活性(5), 日衛誌, **38(1)**, 508 (1983)
 24. Six, K.M. and Goyer, R.A.: The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat, *J. Lab. Clin Med.*, **79(1)** 128 (1972)
 25. 石躋有信, 能川浩二, 小林悅子 : Itai-Itai 病患者, 要觀察者에 關한 臨床化學的 研究(2) 血液檢查成績, 日衛誌, **31(1)**, 100 (1976)