

셀레늄이 연폭로 백서에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

李相奉 · 이한우

慶尙大學校 醫科大學

An Experimental Study on the Selenium Effects in Lead-exposed Rats

Sang Bong Lee · Han Woo Lee

College of Medicine, Gyeong Sang National University

Abstract

An experimental study on the selenium effects on toxicity of lead (4ppm intraperitoneal injection) in adult male rats of Sprague-Dawley strain was performed. This study was carried out to reveal the selenium effects concerning treatment and prevention of lead intoxication and differences of the selenium effects according to the administration method between oral and subcutaneous. The changes of body weight, liver and kidney weight per body weight, hemoglobin values, hematocrit values, TBA values in serum, and δ -ALAD activity in blood were determined.

The results were as follows;

1. There were no significant differences among groups about the change of body weight.
2. In the liver weight per body weight, the group of Pb administration after the oral administration of selenium was significantly high, different from the group of Pb administration alone ($p < 0.05$).
3. There were no significant differences among groups about the kidney weight per body weight.
4. On the hemoglobin values, the group of Pb administration with selenium was significantly high, different from the group of Pb administration alone ($p < 0.05$).
5. There were no significant differences among groups about the hematocrit values.
6. On TBA values in serum, all the selenium treated groups were significantly low different from

the group of Pb administration alone ($p < 0.01$).

7. On δ -ALAD activity, all selenium treated groups were significantly high different from the group of Pb administration alone ($p < 0.01$).

Considering from the results of this experiment, selenium seems to reduce Pb toxicity and preventive administration of selenium seems to be also effective. And the difference of selenium effect according to the administration method between oral and subcutaneous could not be found.

I. 서 론

연 중독은 중금속 중독 중에서 가장 오래된 것 중의 하나이며 대표적인 것으로 알려져 있다. 최근 산업의 발달로 인하여 연의 사용이 점차 증가됨으로써 작업 중 노출 및 자동차 배기 가스 중의 연으로 인한 급성 및 만성 연 중독이 점차 증가되고 있다.¹⁻³⁾

연 중독에 의한 생체 반응에 관해서는 지금까지 많은 보고들이 되어 있다. 즉, 표적 기관인 조혈 장기, 뇌, 신장 및 뼈 등에 축적되어 생체 합성 장애, 빈혈증, 신기능 저하, 신경조직 변화, 생식선 장애 등을 야기한다는 사실은 잘 알려져 있다.⁴⁾ 또한 연은 성인보다 유아에게 독성이 더 강하다고 알려져 왔으며⁵⁾, rat의 경우에는 암컷보다 수컷이 감수성이 높으며⁶⁾ 사람에서와 같이 연령에 따라 다르고 종별로도 차이가 있다고 하였다.⁷⁾ 연은 각종 장기의 만성 중독성 병변을 일으킬 뿐만 아니라 기형 유발성까지 알려져 있어 환경오염 물질로서 중요시되고 있다.

한편, 연과 다른 물질과의 상관 관계에 대하여는 철⁸⁾, 칼슘⁹⁾, 인¹⁰⁾, 구리¹¹⁾, 아연¹²⁾ 및 단백질¹³⁾ 등은 연의 흡수와 저류를 감소시켜 중독증을 완화시키며 젖당¹⁴⁾, 지방¹⁵⁾, 구연산¹⁶⁾ 등은 연의 흡수와 저류를 증가시킨다는 보고가 있다. 또, 연 중독 치료를 위하여는 ethylene diamine - tetraacetic acid (EDTA), nitrotri-acetic acid (NTA) 및 penicillamine

(PEN) 등의 역할에 관한 보고가 많이 있다.^{17, 4, 18)}

한편, 연 중독에 대한 selenium의 효과에 대해서는 국내의 보고는 찾아 볼 수 없었으나, Cerklewski의 보고에 의하면, selenium은 low dietary level에서는 연의 독성을 다소간 예방하며, high level에서는 오히려 연의 독성을 심화시킨다고 하였다.¹⁹⁾ Stone과 Soares²⁰⁾는 Japanese quail을 이용한 실험에서 연의 독성에 의하여 저하된 hematocrit 및 δ -ALAD의 활성도를 selenium이 상승시키는 효과는 없다고 하였으며, Levander 등²¹⁾에 의하면 vitamin E가 결핍된 rat에서 과량의 dietary selenium은 연의 독성을 부분적으로 감소시키지만 그러한 용량 자체가 해가 된다고 하였다. 반면, Rastogi 등²²⁾은 selenium과 연은 상호 간의 독성을 예방한다고 하였고, Flora 등²³⁾에 의하면 selenium과 연을 동시에 투여하면 연에 의한 독성을 감소시킬 수 있다고 하였다. 또한 Parizek 등과 Ganther 등의 보고에 의하면 selenium은 연뿐만 아니라 카드뮴, 수은 및 은과 같은 다른 중금속에 대해서도 동일한 독성 감소 효과를 보인다고 하였다.^{24, 25)}

한편, 현재까지의 selenium에 관한 연구들은 대부분 이미 중금속에 중독된 상태에서의 해독 효과에 대하여 행하여 졌으며, selenium을 먼저 투여한 후 연을 투여함으로써 얻어지는 selenium의 예방 효과에 대하여는 거의 알려진 바가 없다. 또한 selenium의 투여 방법에

따른 차이점, 즉 경구투여 및 피하투여에 따른 차이에 관하여도 알려진 바가 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 Sprague-Dawley 종 성숙 웅성 백서를 이용하여 연의 독성에 대하여 selenium 이 치료효과와 더불어 예방적인 효과가 있는지를 알고자 하였으며, 또한, selenium 의 투여방법 즉, 경구투여 및 피하투여에 따른 차이점이 있는지를 알고자 하여 본 연구를 수행하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험약물

1) Selenium chelated in yeast (Nutrition 21, U. S. A.)

2) Lead acetate (특급, 삼덕약품, 일본)

3) 2-Thiobarbituric acid (Eastman Kodak Co., U. S. A.)

4) δ -Aminolevulinic acid (동경화성공업, 동경, 일본)

2. 실험기기

Spectrophotometer (Gilford 2600)

3. 실험동물군

체중 200~300g 의 Sprague-Dawley 종 성숙 웅성 백서를 동일 조건하에서 일주일 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였으며 각 실험군의 특성은 Table 1에서 보는 바와 같다.

1) Group I (Pb 단독 투여군)

Lead acetate 4ppm (4mg/kg)을 생리 식염수에 녹인 용액을 1일 1회씩 7일동안 복강내 투여하였다.

2) Group II (Pb 및 Se 경구 투여군)

Lead acetate 4ppm을 1일 1회씩 복강내 투여한 후, 당일 selenium 0.05ppm을 soybean oil에 용해시켜 1일 1회씩 7일동안 경구 투여하였다.

3) Group III (Pb 및 Se 피하 투여군)

Lead acetate 4ppm을 1일 1회씩 복강내 투여한 후, 당일 selenium 0.025ppm을 soybean oil에 용해시켜 1일 1회씩 7일 동안 피하투여 하였다.

4) Group IV (Se 경구투여 후 Pb 투여군)

Selenium 0.05ppm을 soybean oil에 녹여 1일 1회씩 3일 동안 경구 투여한 후, 4일째 부터는 lead acetate 만 4ppm을 1일 1회씩 4일 동안 복강내 투여하였다.

5) Group V (Se 피하 투여 후 Pb 투여군)

Selenium 0.025ppm을 soybean oil에 녹여 1일 1회씩 3일 동안 피하투여한 후, 4일째 부터는 lead acetate 만 4ppm을 1일 1회씩 4일 동안 복강내 투여하였다.

6) Group VI (정상군)

시판 배합사료를 먹이며 사육하였다.

4. 측정항목 및 방법

1) 체중변화의 측정

투여군에 사용된 rat의 약물 투여전 체중을 측정하고 7일째 되는 날(최종 약물 투여한 24시간 후) 체중을 측정하여 약물 투여전 체중에 대한 증감비율을 측정하였다.

2) 장기 중량의 측정

최종 약물 투여가 끝난 24시간 후에 채혈한 후 도살하여 간 및 신장을 분리하여 각각의 무게를 측정하여 체중과의 상대적인 무게를 백분

Table 1. Characteristics of experimental groups

Group	Type of treatment	No. of rats
I	Pb only	10
II	Pb + Se p. o.	10
III	Pb + Se s. c.	10
IV	Se p. o. + Pb	7
V	Se s. c. + Pb	7
VI	Normal	7

율로 나타내었다.

3) Hemoglobin 양의 측정

Cyanmethemoglobin method²⁶⁾에 의하여 hemopipette에 혈액 0.02ml를 채취하여 시험관에 넣고 Drabkin 용액 5.0ml를 넣어 섞은 후 10분간 방치한 후 cuvette에 옮겨 540nm로 흡광도를 읽고 표준액과 비교하여 hemoglobin 양을 계산하였다.

4) Hematocrit 치의 측정

Capillary method에 의해 capillary tube에 2/3 정도 혈액을 채운 후 알콜램프로 한쪽 끝을 막고 원심분리기로 5분 정도 원심시키 다음, 전 혈액에 대한 plasma cell의 백분율로 계산하였다.

5) 과산화지질 양의 측정

Thiobarbituric acid 법²⁷⁾에 준하여 혈청 0.3ml를 취하여 여기에 1/12 NH₂SO₄ 2.4ml를 가하여 잘 섞은 후 다시 10% phosphotungstic acid 0.3ml를 가하여 혼합한 후 10분간 실온에 방치한 다음, 원심분리기를 이용하여 3,000 rpm으로 5분간 원심분리한 후, 침전물에 증류수 0.5ml를 섞은 후, 다시 증류수 3.5ml와 1% TBA 1ml를 가하고 수욕 중에서 60분간 가열한 후 흐르는 물로 냉각한 다음 3,500 rpm으로 원심분리하여 상청액을 가지고 흡광도를 측정하였다.

6) δ-ALAD 활성도의 측정

Tomokuni 법²⁸⁾에 준하여 두개의 시험관에

1m mole/l 되는 ALA기질 0.5ml와 0.2 mole/l의 phosphate buffer 0.5ml를 가하여 sample과 blank로 하고 blank에 trichloroacetic acid 1ml를 가한 후, 두개의 시험관에 heparin으로 처리한 혈액으로 만든 enzyme solution 1.5ml를 가한 후 37℃의 수욕에서 1시간 incubation시켰다. sample에 trichloroacetic acid 1ml를 가한 후 각각의 시험관을 3,000 rpm에서 5분간 원심침전시켜 상등액 0.5ml를 취했다. 그 후 acetate buffer 1ml과 ethylacetate 3ml를 가하고 60번 정도 흔들어서 10분간 방치시켰다. Ethylacetate 층 1ml를 각각 다른 시험관에 옮긴 후 modified Ehrlich 시약 3ml를 가하고 10분 후 553nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다.

5. 자료분석

실험군 전체의 유의성 검정을 위해 ANOVA 분석을 시행하였으며, 각 군간의 유의성 검정을 위해 Scheffe의 multiple comparison test를 시행하였다.

Ⅲ. 실험성적 및 고찰

1. 체중변화

체중변화는 Table 2에서 보는 바와 같다. 체중의 증가율을 살펴보면 정상군이 8.45%

Table 2. Changes of body weight

Group		No. of rats	Initial body weight	Body weight after treatment
I	Pb only	10	259.0 ± 23.1	269.9 ± 24.3 (4.19%)
II	Pb + Se p. o.	10	230.5 ± 25.0	250.8 ± 25.1 (8.81%)
III	Pb + Se s. c.	10	273.0 ± 30.5	278.8 ± 32.9 (3.12%)
IV	Se p. o. + Pb	7	254.1 ± 18.3	262.6 ± 24.1 (3.35%)
V	Se s. c. + Pb	7	268.4 ± 28.0	284.9 ± 24.0 (6.15%)
VI	Normal	7	236.7 ± 13.2	256.7 ± 14.3 (8.45%)

unit : g

증가한 반면, Pb 단독 투여군은 4.19% 이었으며, Pb 및 Se 경구 투여군이 8.8%, Se 피하 투여 후 Pb 투여군이 6.15%, Se 경구 투여 후 Pb 투여군이 3.35%, Pb 및 Se 피하 투여군이 2.12%의 순으로 증가를 보였다.

이상과 같이 체중 변화율의 비교에 있어서는 정상군과 각 실험군 간에는 통계적 유의성이 없었다. Mylorie 등¹³⁾에 의하면 연을 투여하면 전신적 대사과정의 억제로 인하여 체중의 증가가 감소된다 하였으며, Stone과 Soares는²⁰⁾ Japanese quail을 이용한 실험에서 연의 투여로 인하여 체중의 증가가 감소되었다 하였고, Bell과 Cowey 등²⁹⁾의 연구에 의하면 selenium이 결핍된 rat에서는 정상군에 비해 체중 증가가 낮았다고 보고하여, 일반적으로 체중 증가율은 연의 대사 효과에 대한 지표로 여겨져 왔다. 한편, Cerklewski¹⁹⁾는 dietary selenium이 연의 독성에 미치는 영향에 대한 실험에서 feed intake와 체중과의 차이는 통계학적 차이가 없다고 하였다. 또한 McGowan과 Donaldson³⁰⁾는 연을 투여한 chick에서 selenium을 투여해도 성장의 억제가 개선되지 않아 selenium은 연에 의해 체중 및 성장이 저하되는 것을 예방할 수 없다고 하였다.

본 실험에서는 연을 투여한 처리군은 정상군에 비해 체중 증가율이 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이를 볼 수는 없었다. 또한 Se 처리를 한 군들과 Pb 단독 투여군 사이에서도 유의한 차이를 볼 수 없었다.

위의 결과로 미루어 보면, 연 투여는 체중의 증가율에 영향을 미치지 못하는 것으로 보이나, 이는 연의 투여량이 적고(4 ppm) 또한 투여 기간의 길이가 짧아서 통계학적으로 유의한 차이까지 미치지 못한 것으로 보이며, selenium 처리군들에 있어서 체중증가가 미치는 영향이 없다는 것으로 보아 selenium은 연에 의해 야기되는 체중의 증가율의 감소에 영향을 미치지 못하는 것으로 사료된다.

2. 장기의 중량

간 및 신장의 무게는 전체 체중에 대한 백분율로 표시하였으며, 간 무게의 체중에 대한 백분율은 Table 3과 같다. 정상군이 7.14%인데 비하여 Pb 단독 투여군은 4.70%로 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), Pb 단독 투여군에 비해, Se 경구 투여 후 Pb 투여군에서는 6.03%로 증가되었고, Se 피하 투여 후 Pb 투여군이 5.89%, Pb 및 Se 경구 투여군이 5.75%, Pb 및 Se 피하 투여군이 5.26% 순이었다. Pb 단독 투여군에 비해 Se 경구 투여 후 Pb 투여군은 유의하게 간 무게의 비가 높았다($p < 0.05$).

신장 무게의 체중에 대한 비율은 Table 4

Table 3. The distribution of liver weight per body weight

(unit : %)		
Group	No. of rats	Liver weight /body weight
I Pb only	10	4.70 ± 0.40
II Pb + Se p. o.	10	5.75 ± 0.90
III Pb + Se s. c.	10	5.26 ± 0.89
IV Se p. o. + Pb	7	6.03 ± 0.63*
V Se s. c. + Pb	7	5.89 ± 0.54
VI Normal	7	7.14 ± 0.72

* : $P < 0.05$ (I - IV)

Table 4. The distribution of kidney weight per body weight

(unit : %)		
Group	No. of rats	Kidney weight /body weight
I Pb only	10	1.56 ± 0.23
II Pb + Se p. o.	10	1.57 ± 0.21
III Pb + Se s. c.	10	1.60 ± 0.12
IV Se p. o. + Pb	7	1.59 ± 0.18
V Se s. c. + Pb	7	1.59 ± 0.13
VI Normal	7	1.65 ± 0.31

와 같다. 정상군이 1.65 %인데 비해 Pb 단독 투여군은 1.56 %이었으며, Pb 및 Se 피하 투여군이 1.60 %, Se 경구 투여 후 Pb 투여군 및 Se 피하 투여 후 Pb 투여군이 동일하게 1.59 %이었으며, Pb 및 Se 경구 투여군이 1.57 %순으로 나타나 모든 군간별로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Stone 과 Soares²⁰⁾는 Japanese quail 을 이용한 실험에서 연을 투여한 군에서는 정상군에 비해 간 무게가 감소되었다고 하였으며, 반면, 신장의 무게는 오히려 증가하였다고 보고 하였다. 이러한 신장무게의 증가 경향은 Hirsch³¹⁾에 의하여 연에 의해 신 단백질 및 핵산이 증가하여 신장무게가 증가되는 것이라고 보고 되었다.

본 실험에서 연의 투여에 의한 간의 무게가 감소하는 것은 연에 의해 전신적인 대사과정의 억제로 인하여 체중이 감소하는 것과 관계가 있는 것으로 추측되며, 이러한 감소의 경향이 Se 경구 투여 후 Pb 투여군에서 억제된 것으로 나타나 selenium이 연의 독성에 의한 간 무게의 감소를 줄이는 역할을 한 것으로 보이나, 나머지 selenium 처리군들에서는 연 단독 투여군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 실험 기간이 짧아 기인하거나 selenium의 양이 적은 것에 기인하는 것으로 추측된다.

신장 무게의 체중에 대한 변화는 모든 군간별로 유의한 차이를 보이지 않아서 신장의 무게는 연 및 selenium 투여와 관계가 없는 것으로 나타났다.

3. Hemoglobin 양

각 실험군에서의 Hemoglobin 양의 분포는 Table 5에서 보는 바와 같다. 정상군이 14.99 g/dl 인데 비해, Pb 단독 투여군은 13.36 으로 유의하게 감소되어서 ($p < 0.01$), 정용 등²⁾이 연을 투여할 때 hemoglobin 양이 감소하였다고 보고한 바와 일치하였다. 이는 일반적으

로 연이 hemoglobin 생합성 단계에 저해 작용을 일으키며, 또한 연에 의하여 골수에서 적혈구의 성숙기간이 늦어지기 때문에 빈혈증을 초래하며 또한 적혈구의 파괴속도를 촉진하여 적혈구의 생존기간을 단축시키는 것과 연관이 있는 것으로 생각되고 있다.^{1,4,32)}

한편, Pb 단독 투여군에 비해 Se 처리군들은 Pb 및 Se 피하 투여군이 14.43 g/dl이었으며, Pb 및 Se 경구 투여군이 14.00, Se 경구 투여 후 Pb 투여군이 13.96, Se 피하투여 후 Pb 투여군이 13.86이었다. Pb 단독 투여군에 비해 Pb 및 Se 피하 투여군은 hemoglobin 양이 유의하게 상승되었으며 ($p < 0.05$), 나머지 군들에서는 유의한 상승을 볼 수 없었다. 따라서 Se의 투여는 Pb에 의해 하강된 hemoglobin의 양을 일부 증가시키는 것으로 보이며, Pb와 Se을 피하로 동시에 투여하는 것이 효과가 있는 것으로 나타났다.

4. Hematocrit 치

Hematocrit 치의 분포는 Table 6과 같다. 정상군의 hematocrit 치는 46.67 %이었으며, 반면 Pb 단독 투여군은 40.98 %로 유의하게 감소되었다 ($p < 0.01$).

이것은 연에 의한 hemoglobin 합성 저해 및 적혈구 성숙기간 연장 및 파괴속도 증가로 인한 것으로 사료되며^{1,4,32)}, 정용 등²⁾도 연을

Table 5. The distribution of hemoglobin values

(unit : g/dl)		
Group	No. of rats	Hb value
I Pb only	10	13.36 ± 0.89
II Pb + Se p. o.	10	14.00 ± 0.82
III Pb + Se s. c.	10	14.43 ± 0.42*
IV Se p. o. + Pb	7	13.96 ± 0.53
V Se s. c. + Pb	7	13.86 ± 0.45
VI Normal	7	14.99 ± 0.37

* : $P < 0.05$ (I - III)

Table 6. The distribution of hematocrit values

(unit : %)		
Group	No. of rats	Ht value
I Pb only	10	40.98 ± 2.55
II Pb + Se p. o.	10	41.38 ± 1.51
III Pb + Se s. c.	10	41.97 ± 1.34
IV Se p. o. + Pb	7	41.50 ± 1.48
V Se s. c. + Pb	7	41.33 ± 1.31
VI Normal	7	46.67 ± 1.40

투여할 때 hematocrit 치가 감소되었다고 보고하여 본 실험결과와 일치하고 있다.

한편, Pb 단독 투여군에 비해 Pb 및 Se 피하 투여군이 41.97%, Se 경구투여 후 Pb 투여군이 41.50%, Pb 및 Se 경구 투여군이 41.38%, Se 피하 투여 후 Pb 투여군이 41.33% 순으로 증가되었으나 Pb 단독 투여군과 비교하여 유의하게 증가되지는 않았다. Stone 과 Soares³⁰⁾는 Japanese quail을 이용한 실험에서 selenium을 투여해도 연의 독성에 의해 감소된 hematocrit 치를 상승시키는 효과가 없다고 하여, 본 실험결과와 일치함을 보였다.

따라서 selenium의 투여는 연에 의해 낮아진 hematocrit 치의 상승에 영향을 미치지 못하는 것으로 보인다.

5. 혈청 중 과산화지질 양

혈청 중 과산화지질 양의 분포는 Table 7과 같다. 정산군이 2.34 nmole/ml 인데 비해 Pb 단독 투여군은 4.01으로 유의하게 증가되었다($p < 0.01$).

Sifri 등³³⁾은 연의 투여 방법에 관계없이 지질과산화 현상은 증가되었다고 보고하였는데, 본 실험에서도 이와 유사하게 증가하는 경향을 보였다. 한편, selenium투여군들에 있어서는 Pb 단독 투여군에 비해 Pb 및 Se 경구 투여군이 3.54 nmole/ml로 감소되었고, Se경구

투여 후 Pb투여군이 3.51, Pb 및 Se 피하 투여군이 3.29이었으며, Se 피하 투여 후 Pb 투여군이 3.25로 가장 많이 감소되었다. 따라서 Pb 단독 투여군에 비해 Selenium 투여군들은 모두 유의한 감소를 보여($p < 0.01$), Pb의 독성에 의해 증가된 과산화지질 양이 Selenium의 투여로 인하여 감소된다고 사료된다.

이는 sifri 등³³⁾이 selenium을 70일 동안 rat에 투여한 결과 selenium이 지질과산화를 유의하게 방어한다는 보고와 일치하며, Gantner의 미량의 selenium(1 ppm 미만)도 훨씬 고농도의 중금속에 의한 독성을 막을 수 있었다는 보고²⁶⁾와도 일치한다. 또한 Pb와 Se를 동시에 투여한 군(Group II, III) 및 selenium을 3일간 투여한 후 selenium공급을 중단하고 Pb만 투여한 군(Group IV, V) 모두 Pb 단독 투여군에 비해 유의한 감소를 보임으로써, Selenium의 예방적 투여도 치료효과와 동일한 효과가 있는 것으로 사료된다.

일부 중금속들은 체내에서 지질을 과산화시켜 과산화지질의 생성을 촉진한다고 알려져 있으며, vitamin E와 selenium은 이러한 지질과산화에 대하여 강력한 항산화 작용을 함으로써 지질과산화를 예방한다고 알려져 있다.^{26, 30, 33)}

Table 7. The distribution of TBA values in serum

(unit : nmole / ml)		
Group	No. of rast	TBS value
I Pb only	10	4.01 ± 0.11
II Pb + Se p. o.	10	3.54 ± 0.22**
III Pb + Se s. c.	10	3.29 ± 0.18**,*
IV Se p. o. + Pb	7	3.51 ± 0.13**
V Se s. c. + Pb	7	3.25 ± 0.20**,*
VI Normal	7	2.34 ± 0.04

** : $p < 0.01$ (I - II, I - III, I - IV, I - V)

* : $p < 0.05$ (II - III, II - V)

이러한 항산화 작용은 간에서 형성되는 glutathione peroxidase란 효소에 의해 일어나는 것으로 알려져 있으며 selenium은 이러한 glutathione peroxidase (γ -L-Glutamyl Cysteinyl Glycine)의 구성 성분이기 때문에 selenium이 결핍되면 glutathione peroxidase의 활성이 저하되어 지질과산화 현상에 대하여 효과적인 방어를 할 수 없다고 알려져 있다.

6. 혈액 중 δ -Aminolevulinic acid dehydratase 활성도

혈액 중 δ -aminolevulinic acid dehydratase 활성도의 분포는 Table 8에서 보는 바와 같다. 정상군이 23.77 μ mole of δ -ALA/min/l of whole blood 인데 비해 Pb 단독 투여군은 7.51로 유의하게 감소되었다 ($p < 0.01$).

이는 김 등³⁴⁾이 연이 비록 그 농도가 낮다 하더라도 δ -ALAD에 작용하여 활성을 억제시키며, 연 이온 농도가 높아질수록 더욱 현저히 억제한다고 보고하였던 바와 같았다. 또 정 등²⁾은 연이 적혈구 속에 있는 hemoglobin 합성에 관여하는 효소인 δ -ALAD의 활성을 억제한다는 보고와도 일치하였다. 한편, Pb 단독 투여군에 비해 Se 경구 투여 후 Pb 투여군은 13.05로 증가되었으며, Se 피하 투여 후 Pb 투여군이 12.72, Pb 및 Se 피하 투여군이 11.79, Pb 및 Se 경구 투여군이 11.51 순이었다. Pb 단독 투여군에 비해 Se 투여군 모두 유의하게 δ -ALAD 활성도가 증가되었으며 ($p < 0.01$), selenium 처리군 간의 유의성은 없었다.

Rastogi²²⁾는 rat에서 selenium과 연을 동시에 투여했더니 ALAD 활성도가 거의 정상에 가깝게 회복되었다고 보고하여 연에 의해 저하된 ALAD의 활성을 selenium이 증가시킨다 하여 본 연구와 유사한 결과를 보였다.

Table 8. The distribution of δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in blood

(unit : μ moles of δ -ALA/min/L of whole blood)		
Group	No. of rats	ALAD activity
I Pb only	10	7.51 \pm 0.69
II Pb + Se p. o.	10	11.51 \pm 1.31**
III Pb + Se s. c.	10	11.79 \pm 1.15**
IV Se p. o. + Pb	7	13.05 \pm 1.13**
V Se s. c. + Pb	7	12.72 \pm 0.76**
VI Normal	7	23.77 \pm 0.76

** : $p < 0.01$ (I - II, I - III, I - IV, I - V)

위의 결과로 미루어 보아 selenium은 Pb의 독성에 의해 낮아진 δ -ALAD 활성도를 유의하게 증가시키는 효과가 있는 것으로 사료된다. 또한, Pb와 Se를 동시에 투여한군 (Group II, III) 및 selenium을 3일간 투여한 후 selenium 투여를 중단하고 Pb만 투여한군 (Group IV, V) 모두 Pb 단독 투여군에 비해 유의한 증가를 보였으며 ($p < 0.01$), 각 군간별로 유의한 차이가 없는 것으로 미루어 보아, selenium의 예방적 투여도 효과가 있으며, selenium을 경구로 투여하는 것이나, 피하로 투여하는데 따른 차이는 없는 것으로 사료된다.

δ -ALAD (δ -aminolevulinic acid dehydratase)는 적혈구 내에서 hemoglobin 형성에 관여하는 효소로서 δ -ALA를 porphobilinogen으로 전환시키는 역할을 담당하고 있는데, 이러한 δ -ALAD는 연에 의해서 매우 민감하게 활성이 저하되는 것으로 알려져 있다.³²⁻³⁴⁾

Selenium은 연에 의한 여러가지 독성을 감소시키는 것으로 보이는데 위와 같은 selenium이 연에 의한 독성을 감소시키는 기전에 대해서는 아직 확실히 알려진 바가 없으나

Clarkson과 Underwood는 selenium과 연은 functional protein나 active tissue site에 대하여 서로 경쟁적으로 결합하기 때문이라고 추측하였으며^{35,36)}, Parizek와 Gantner 등은 selenium과 연이 서로 결합하여 reversible compound (eg, lead selenide)를 형성하기 때문에 신체내의 Pb^{++} 이온의 농도가 감소되어 연의 독성이 감소되는 것으로 추측하고 있다.^{24,25)}

한편, Flora 등²³⁾에 의하면 selenium은 연과 동시에 투여할 때는 연에 의한 독성을 감소시키지만, selenium의 투여를 중단하면 reversible lead-selenide compound가 분리되어 free Pb^{++} 이온이 나와 다시 연의 독성이 나타난다고 하였다.

그러나 본 연구에서는 Se을 3일간 투여한 후 Se의 공급을 중단하고 4일간 Pb만 투여한 군들에 있어서도 Se과 Pb를 동시에 투여한 군들과 거의 유사하게 Pb의 독성을 감소시킨 것으로 나타나 상반된 결과를 보였다. 이에 대해서는 더 많은 연구가 되어야 할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

Selenium의 연 중독에 대한 예방 및 치료 효과 여부 및 selenium의 투여방법에 따른 차이점이 있는지를 알기 위하여 Sprague-Dawley 종 성숙 웅성 백서를 이용하여 체중의 변화, 체중에 대한 간, 신장의 무게, Hemoglobin 양, Hematocrit 치, 과산화지질의 양, δ -ALAD 활성도를 측정 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중의 변화는 각 군별 유의한 차이가 없었다.
2. 체중에 대한 간 무게의 변화는 Pb 단독 투여군에 비해 Se 경구 투여 후 Pb 투여군에 유의하게 높았다($p < 0.05$).

3. 체중에 대한 신장 무게의 변화는 각 군별 유의한 차이가 없었다.

4. Hemoglobin 양은 Pb 단독 투여군에 비해 Pb 투여 및 Se 피하 투여한 군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

5. Hematocrit 치는 각 군별 유의한 차이가 없었다.

6. 과산화지질의 양은 Pb 단독 투여군에 비해 모든 군간별로 유의하게 적었다($p < 0.01$).

7. δ -ALAD 활성도는 Pb 단독 투여군에 비해 모든 군간별로 유의하게 높았다($p < 0.01$).

상기 결과로 미루어 보아 selenium은 Pb의 독성을 저하시키는 작용을 하는 것으로 사료되며 selenium의 예방적 투여도 효과가 있는 것으로 보인다. 한편, 투여 방법에 따른 차이, 즉 경구 및 피하 투여로 인한 Se의 효과는 차이가 없는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 정규철 : 중금속 중독, 대한의학 협회지 30, 1066~1069, 1987
2. 정용, 정성근, 권숙표 : 카드뮴 및 납 화합물 중독에 의한 혈액학적 소견과 면양 적혈구에 대한 항체생산 세포수에 미치는 영향, 대한 예방의학회지, 15, 1012 ~ 1017, 1982.
3. Lee, B.K.: Occupational lead exposure of storage battery workers in Korea. British Journal of Industrial Medicine 39, 283-289, 1982.
4. 조규상 : 산업보건학, 수문사, 166~170, 1979
5. Ziegler, E.E., et al.: Absorption and retention of lead by infants. Pediat. REs., 12,29-34, 1978 .
6. Kosital, K., et. al.: Lead absorption from the intestine in newborn rats. Nature,

- 233: 564 1971.
7. Mykkanen, H.M., Dickerson, T.W.T. and Lancaster, M.: Strain differences in lead intoxication in rats., *Toxicol. App. Pharmacol.*, 52, 414-421, 1980.
 8. 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, 128-136, 1972.
 9. Rosen, J.F.: The metabolism of lead in isolated bone cell populations: Interactions between lead and calcium., *Toxicol. App. Pharmacol.*, 71, 101-112, 1983.
 10. Aungst, B.T. and Fung, Ho-Leung: Inhibition of oral lead absorption in rats by phosphate-containing products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 72, 345-348, 1983.
 11. Klauder, O.S. and Petering, H.G.: Anemia of lead intoxication; A role for copper., *J. Nutr.* 107, 1779, 1977.
 12. Cerklewski, F.L.: Influence of dietary zinc on lead toxicity during gestation and lactation in the female rat. *J. Nutr.*, 109, 1703-1709, 1979 .
 13. Mylroie, A.A., Moore, L. and Erogbogbo, U.: Influence of dietary factors on blood and tissue lead concentrations and lead toxicity., *Toxicol. App. Pharmacol.*, 41, 361-367, 1977 .
 14. Bushnell, P.J. and De Luca, H.F.: Lactose facilitates the intestinal absorption of lead in weanling rats. *Sci.* 211, 61-63, 1981 .
 15. DeLuca, J. et. al.: The effects of dietary fat and lead ingestion on blood lead levels in mice., *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 10, 441-447, 1982.
 16. Furia, T.E.: Handbook of food additives. Chem. Rubber Publ. Co., cleveland, Ohio: 263 & 289, 1968
 17. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics 4th ed. The Macmillan Company N.Y.: 977-982, 1970`.
 18. McClain, R.M. and Siekierka, J.J.: The placental transfer of lead-chelate complexes in the rat. *Toxicol. App. Pharmacol.*, 31, 443-451, 1975 .
 19. Cerklewski, F.L. and Forbes, R.M.: Influence of dietary selenium on lead toxicity in the rat., *J. Nutr.*, 106, 778-783, 1976.
 20. Stone, C.L. and Soares, J.H.: The effect of dietary selenium level on lead toxicity in the Japanese quail. *Poultry Science*, 55, 341-349, 1976.
 21. Levander, O.A., Morris, V.C. and Ferretti, R.J.: Comparative effects of selenium and Vitamin E in lead-poisoned rats. *J. Nutr.*, 107, 378-382, 1977.
 22. Rastogi, S.C., Clausen, J. and Srivastava, K.C.: Selenium and lead: Mutual detoxifying effects. *Toxicology*, 6, 377-388, 1976.
 23. Flora, S.J.S., Singh, S. and Tandon, S.K.: Role of selenium in protection against lead intoxication. *Acta. Pharmacol. et toxicol.*, 53, 28-32, 1983.
 24. Parizek, J.I., et. al.: Effect of mercuric compounds on the maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat, *J. Reprod. Fert.*, 26, 157-170, 1971.
 25. Ganther, H.E.: Interactions of vitamin E and selenium with mercury and silver, *Annals New York Academy of Sciences*: 212-226, 1980.
 26. Drabkin, D.L.: *Medical Physics*, 2, 1072, 1950.
 27. 平野 豪, 前田扶美子, 藤井美智代: 九州

- 藥學會報, 24, 1970
28. Tomokuni, K.: New method for determination of aminolevulinic acid dehydratase activity of human erythrocytes as an index of lead exposure. *Clinical chemistry*, 20, 1287-1291, 1974.
 29. Bell, J.G., Cowey, C.B. and Adron, J.W.: Some effects of vitamin E and selenium deprivation on tissue enzyme levels and indices of tissue peroxidation in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *British Journal of Nutrition* 53, 149-157, 1985.
 30. McGowan, C. and Donaldson, W.E.: Lead effects in the chick during selenium deficiency, *Comp. Biochem. Physiol.* 88C: 23-25, 1987
 31. Hirsch, G.H.: Effect of chronic lead treatment on renal function. *Toxicol. App. Pharmacol.*, 25, 84, 1973 .
 32. Bruin, A.: Certain biological effects of lead upon the animal organism. *Arch. Environ. Health*, 23, 249-255, 1971 .
 33. Sifri, M. and Hoekstra, W.G.: Effect of lead on lipid peroxidation in rats deficient or adequate in selenium and vitamin E, *J. Nutr.*, 107, 363, 1978.
 34. 정동휘, 정규철 : 실험관 내에서의 각종 금속 투여에 의한 생쥐의 간조직에 δ -Aminolevulinic acid dehydratase 활성치의 변동, *중앙의대지*, 6 (1), 63 ~ 69, 1981.
 35. Clarkson, T.W.: Factors involved in heavy metal poisoning, *Fed. Proc.*, 36; 1634-1639, 1977.
 36. Underwood, E.J.: Trace elements in human and animal nutrition, 4th ed. Academic Press. London and New York: 302-346, 1977.