韓國環境衛生學會誌
Kor. J. Env. Hlth. Soc.
Vol.17, No.2, 127~139, 1991

유기수은(CH_3HgCl) 투여시 흰쥐의 각 장기별 중금속 (유기수은, 총수은, 아연, 구리) 분포

이진헌 · 김영규 · 정문호

서울대학교 보건대학원

Organ Distribution of Total mercury, Organicmercury, Zinc and Copper in Methylmercury-Administered Rats

Jin Heon Lee, Young Gyu Kim, Moon Ho Chung

Dept. of Public Health, School of Public Health Seoul National University

ABSTRACT

Four group(Control Ⅰ : Ⅱ, Treatment Ⅰ : Ⅱ) of Rats, each consisting of 10 rats, were studied Methylmercury Chloride MMc was orally given to Sprague-Dawley male at does of 10mg/kg (5 mg/kg · day), 10mg/kg after two weeks. This study was designed to investigate the distribution, the difference and the ratio of organic mercury, total mercury, zinc and copper in tissue, in each others group.

The result were as follows :

1. There was no significantly difference in the body weight between two groups($p>0.05$).
2. There was significantly difference in the distribution of zinc concentration in liver, kidndey, blood, spleen between control Ⅰ and treatment Ⅰ, and in blood, spleen between control Ⅱ and treatment Ⅱ ($p<0.05$).
3. There was significantly difference in the distribution of copper concentration in kidney, blood between control Ⅰ and treatment Ⅰ, and in spleen brain between control Ⅱ and treatment Ⅱ.
4. The ratio of zinc concentration in treatment/control was high at spleen.
5. The ratio of methylmercury/totalmercury was high at spleen.

Ⅰ. 서 론

수은은 크게 금속 수은, 무기수은, 유기수은으로 나누어진다. 금속수은은 수은 온도계 공장 등에 사용되는데 금속수은은 상온에서 증발되어 호흡을 통해 체내로 흡수되어 쇠약감, 오심, 구토와 폐에 대한 독성을 야기하며 무기수은은 연고제, 이뇨제, plastic 제조와 치과에서의 아말감 제조 등으로 광범위하게 사용되는데 음식을 통해 체내에 흡수되어 소화관, 신장 등에서 증독증상을 나타낸다.[1] 염화제 2수은($HgCl_2$)은 간장과 신장세포에서 Metallothionein의 합성을 유도한다고 한다.[2,3] 유기수은중 Methyl 수은은 강물이나 해저

바닥의 혐기성 상태에서 미생물에 의하여 methylation되거나 공장내에서 plastic 제품생산의 촉매로 사용된 수은이 plankton, 어패류에 섭취되어 Food chain에 의한 인간에 피해를 줄 수 있다. 일본에서 1953년에 발생한 미나마타병은 Methyl 수은에 오염된 어패류를 섭취하여 발생한 질병이다. 유기수은은 지방용해도가 높아서 소화관에서의 흡수가 빠르고 혈액수액관문과 태반관문을 쉽게 통과하여 태아에 치명적인 중독을 일으킨다. 무기수은은 신장에서 Metallothionein을 형성하고[2,4] Methyl수은은 지방용해성이 강하며 지방성분이 많은 중추신경계통에 독성을 나타내며 Metallothioneine은 잘 형성하지 못한다[5]고 보고되어 있다.

수은이나 카드뮴을 투여했을 때 각 장기내 아연이나 구리 등의 농도에 대한 조사가 많이 있는데 $HgCl_2$(1mg Hg^{2+} Hg/kg)로 폭로된 Rats에서 구리나 아연의 배설은 대조군에 비해 3~4배이었으며[6] 임신 12일인 Rat에 (0.79 Hg^{2+} Hg/kg)농도를 정맥주사한 후 48시간된 태아의 쥐에서 Zn^{2+}와 Cu^{2+}의 농도가 유의하게 감소하였고[7] 아연과 무기수은을 동시투여한 Rat의 신장에서 GSH나 GSH와 관련된 Enzyme은 Hg와 Zn량에 따라 다르다[8]는 보고가 있다. 카드뮴으로 전처리한 후 메틸수은을 투여한 Rat의 신장, RBC에서 총수은이 증가했으나 Plsma와 뇌에서 구리를 감소시키고 간장구리의 증가는 나타나지 않았다. 또 카드뮴으로 전처리한 Rat의 신장과 간장내 구리농도는 평균값을 나타냈으며 아연농도는 신장, 간장, 뇌에서 유의하게 증가했다.[9]는 연구가 있다. CH_3HgCl을 0.25mg Hg/kg이나 2.5mg Hg/kg으로 투여하고 2주일 후 도살한 Rat의 신장, 혈액, 뇌에서 높은 농도의 무기수은이 측정되었으며 CH_3HgCl로 투여했을 때 간장, 신장, 혈액, 뇌중 신장에서만 Metallothionein과 같은 단백질(MTP)과 구리농도의 유의한 증가를 가져왔다[10]는 연구가 있다.

본 연구에서는 CH_3HgCl을 Rat에 투여했을 때 각 장기내의 유기수은, 총수은, 아연, 구리의 농도분포와 CH_3HgCl 단독투여와 CH_3HgCl으로 전투여하고 2주간의 간격을 두고 다시 CH_3HgCl을 반복 투여했을 때 각 장기내의 유기수은, 총수은, 아연, 구리농도의 변화를 관찰하고자 하였다.

Ⅱ. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

2주일간 동일한 조건에서 사육한 Rats중 체중 200±20g의 spraque-Dawley계 수컷 Rats 40마리를 무작위 추출하여 4개군으로 나누어 1군에 10마리씩 실험에 사용하였다. 실험에 사용한 시약은 CH_3HgCl(sigma사)로 생리식염수(대한 멸균 생리식염수 k. p., 대한 약품공업협회, pH=7.4)에 녹여 사용하였다.

2. 실험군 및 투여방법

Rats 40마리를 4개군으로 나누어 1군당 10마리씩 실험에 사용하였는데 실험군Ⅰ(treatment Ⅰ)은 methylmercury chloride(MMC)을 5mg/kg, day로 2일간 경구 투여하고 48시간후 대조군Ⅰ(control Ⅰ)과 함께 도살하였다. 실험군Ⅱ(treatment Ⅱ)는 MMC을 5mg/kg, day로 2일간 경구 투여하고 2주일후 다시 2일간(5mg Hg/kg, day) MMC를 경구 투여한 후 48시간 있다가 대조군Ⅱ(control Ⅱ)와 함께 도살하여 간장, 신장, 혈액, 비장 뇌를 적출하고 유기수은, 총수은, 아연, 구리의 농도를 측정하였다.

3. 장기내의 중금속 측정

각 군에서 적출한 각 장기는 −20℃로 보관하여 중금속을 측정하였다. 총수은(total mercury)은 120℃~150℃의 sand bath 위에서 질산, 황산, 과염소산으로 가열하여 유기물을 제거하면서 6% $KMnO_4$를 넣어 유기물이 다 제거되면 엷은 홍색이 나타나는데 이때에 잉여 $KMnO_4$를 10% $NH_2OH-HCl$로 환원시키고 시료를 일정량으로 만든 다음 10% $SnCl_2$로 기화시켜 환원 기화 순환법에 의하여 flamless A·A·S(atomic absorption spectrosocopy, Hg-1 HIRANUMA)로 측정하였다. 유기수은은 각 장기를 0.5N 염산으로 산성화 시키면서 균질화시킨 후에 벤젠, L-cystein, propanol로 추출하여 습식분해한 다음 환원기화 순환법에 의하여 flamless A·A·S로 측정하였다.[11] 각 장기별 아연과 구리농도는 DDTC-MIB-

K법을 이용하여 원자흡광광도계(베리안 SPECTRA AA30)로 측정하였다.

Ⅲ. 결과 및 고찰

1. 흰쥐의 체중과 각 장기중량 측정

MMC를 5mg/kg씩 2일 투여하고 48시간 후에 도살한 실험군 Ⅰ과 대조군 Ⅰ사이에는 t-test 검정결과 유의한 차이가 나타나지 않았고($P>0.05$) MMC를 5mg/kg 투여하고 2주후 다시 5mg/kg을 2일 투여한 후 48시간 있다 도살한 실험군Ⅱ와 대조군Ⅱ 사이도 t-test 결과 유의한 차이를 나타내지 않았다($p>0.05$).

대조군Ⅰ과 실험군Ⅰ의 각 장기별 중량은 t-test 검정결과 유의한 차이를 나타내지 않았으며($p>0.05$), 대조군Ⅱ와 실험군Ⅱ의 각 장기별 중량도 유의한 차이를 나타내지 않았다($p>0.05$).

실험군Ⅰ과 실험군Ⅱ에서의 각 장기별 중량을 t-test 검정한 결과 비장과 뇌에서는 유의한 차이를 나타내지 않았으나 신장과 간장에서는 유의한 차이를 나타냈다($p<0.05$).

Table 1. Body weight of rats Mean ± SE

Control Ⅰ	Treatment Ⅰ	Control Ⅰ	Treatment Ⅱ
218 ± 11.2	223.9 ± 34.6	285.8 ± 19.8	289.0 ± 33.5

*Number of animals=10

Table 2. Organ wtight of selected tissue of rats.

Mean ± SE

Organ	Control Ⅰ	Treatment Ⅰ	Control Ⅱ	Treatment Ⅱ
Liver	9.21 ± 0.33	8.92 ± 0.35	10.77 ± 0.19	10.84 ± 0.28*
Kidney	2.01 ± 0.09	1.94 ± 0.06	2.10 ± 0.09	2.29 ± 0.06*
Spleen	0.60 ± 0.01	0.656 ± 0.04	0.62 ± 0.02	0.69 ± 0.09
Brain	1.76 ± 0.04	1.80 ± 0.03	1.85 ± 0.03	1.87 ± 0.02

*Number of selected tissue = 10

*Significantly different from treatment Ⅰ ($P<0.05$)

2. 흰쥐의 각 장기별 중금속 농도

1) 간 장

간장내 대조군과 실험군의 유기수은, 총수은, 아연, 구리농도는 Table 3, Fig 1~4와 같다.

유기수은 농도를 보면 실험군 Ⅰ이 0.06mg/kg, 실험군 Ⅱ가 0.07mg/kg으로 유의한 차이를 나타내고 총수은도 실험군 Ⅰ이 1.35mg/kg, 실험군 Ⅱ가 1.72mg/kg으로 유의한 차이를 나타냈다. MMC를 단독투여한 실험군Ⅰ의 아연농도는 3.29

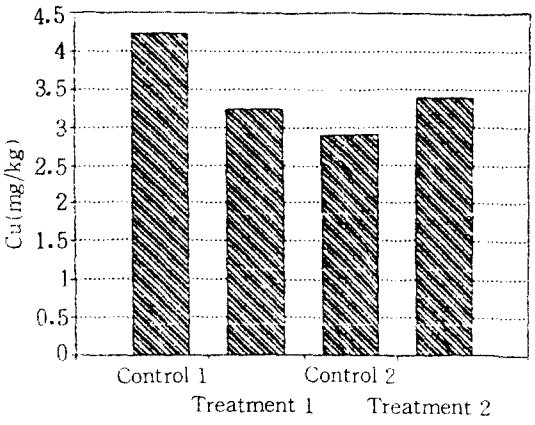

Fig. 1. Copper concentration of liver

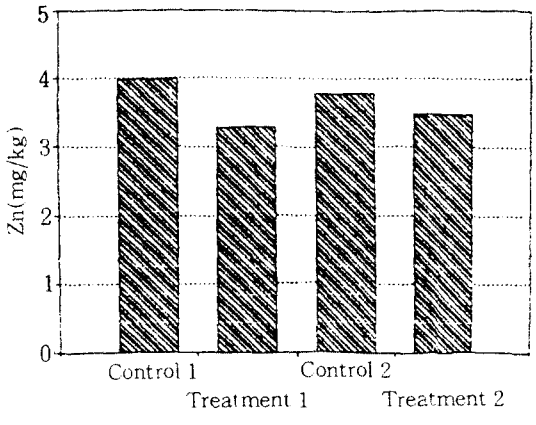

Fig. 2. Zinc concontration of liver

Table 3. Metal concentration of sellected tissues of rats. Mean ± SE

		Organic Hg	Total Hg	Zn	Cu
Liver	Control 1			4.00 ± 0.15	4.23 ± 0.56
	Treatment 1	0.06 ± 0.00	1.35 ± 0.24	3.29 ± 0.86*	3.24 ± 2.17
	Control 2			3.79 ± 0.44	2.90 ± 1.18
	Treatment 2	0.07 ± 0.00▲	1.72 ± 0.16▲	3.48 ± 0.30	3.39 ± 0.27
Kidney	Control 1			8.00 ± 0.77	7.72 ± 1.71
	Treatment 1	0.03 ± 0.10	5.24 ± 0.97	12.86 ± 5.47*	16.69 ± 2.70*
	Control 2			10.08 ± 1.72	3.46 ± 0.37
	Treatment 2	0.34 ± 0.10▲	8.74 ± 0.31▲	11.76 ± 4.42	3.88 ± 1.76▲
Blood	Control 1			2.10 ± 0.45	4.73 ± 1.72
	Treatment 1	0.31 ± 0.12	2.92 ± 0.36	1.45 ± 0.50*	1.37 ± 2.54*
	Control 2			1.09 ± 0.04	2.83 ± 1.30
	Treatment 2	0.26 ± 0.04▲	2.54 ± 0.02▲	1.38 ± 0.16☆	2.64 ± 1.03
Spleen	Control 1			8.54 ± 4.99	7.12 ± 2.92
	Treatment 1	0.53 ± 0.16	2.45 ± 0.24	15.85 ± 4.63*	15.27 ± 2.64*
	Control 2			5.83 ± 0.75	4.81 ± 1.21
	Treatment 2	0.99 ± 0.15▲	3.93 ± 0.33▲	10.73 ± 2.89☆▲	51.75 ± 5.53☆▲
Brain	Control 1			4.46 ± 0.86	3.47 ± 1.58
	Treatment 1	0.22 ± 0.05	1.32 ± 0.42	5.20 ± 1.87	4.19 ± 1.61
	Control 2			3.64 ± 0.11	3.45 ± 0.67
	Treatment 2	0.31 ± 0.04▲	1.68 ± 0.02▲	4.17 ± 1.06	5.64 ± 0.29☆

※ Number of sellected tissue = 10

* Significantly different from control Ⅰ ($P < 0.05$)

☆ Significantly different from control Ⅱ ($P < 0.05$)

▲ Significantly different from treatment Ⅰ ($P < 0.05$)

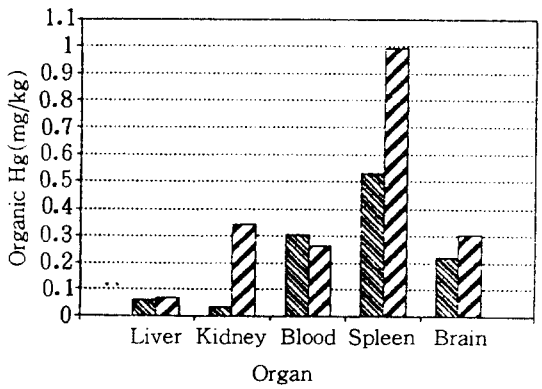

Fig. 3. Organic mercury concentration of sellected tiusse

treatment Ⅰ treatment Ⅱ

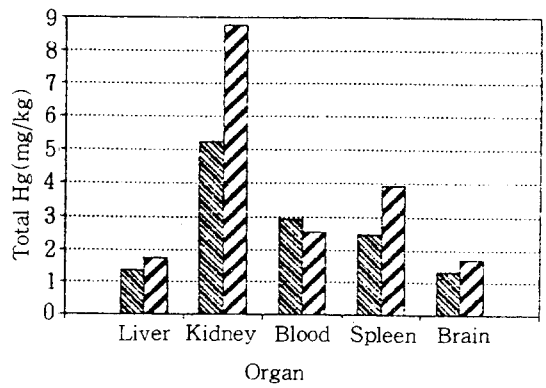

Fig. 4. Total merary concentration of selected tis sue

treatment Ⅰ treatment Ⅱ

mg/kg으로 대조군 Ⅰ의 4.00mg/kg보다 유의하게 낮게 나타났으며 MMC로 전투여하고 2주일 후 MMC로 반복 투여한 실험군 Ⅱ의 아연농도는 3.48mg/kg으로 대조군Ⅱ의 아연농도 3.79mg/kg보다 낮게 나왔으나 유의한 차이는 아니었다. 실험군 Ⅱ는 실험군 Ⅰ보다 아연의 농도가 증가했으나 유의한 차이를 나타내지 않았다($P>0.05$).

실험군 Ⅰ의 Cu농도 3.24mg/kg은 대조군Ⅰ의 구리농도 4.23mg/kg보다 낮게 나타났으며 실험군 Ⅱ의 Cu농도는 3.39mg/kg으로 대조군Ⅱ의 Cu농도 2.9mg/kg 보다 높았으나 유의하지는 않았다($P>0.05$). 실험군 Ⅱ의 구리농도가 실험군Ⅰ의 구리농도보다 높았으나 유의하지는 않았다($P>0.05$).

2) 신 장

신장내 대조군과 실험군의 유기수은, 총수은, 아연, 구리농도는 Table 3, Fig. 5, 6과 같다.

유기수은 농도는 실험군 Ⅱ가 0.34mg/kg으로 실험군Ⅰ의 0.03mg/kg 보다. 유의하게 높게 나타냈으며 총수은도 실험군 Ⅱ가 8.74mg/kg으로 실험군Ⅰ의 5.24mg/kg보다 유의하게 높게 나타냈다. 아연의 농도를 보면 실험군Ⅰ이 12.86mg/kg으로 대조군Ⅰ의 8mg/kg보다 유의하게 높았으며($P<0.05$) 실험군 Ⅱ의 아연농도는 11.76mg/kg으로 대조군Ⅱ의 아연농도 10.08mg/kg보다 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 또 실험군Ⅰ보다 실험군Ⅱ의 Zn농도가 약간 높으나 유의한 차이를 나타내지 않았다. 구리의 농도를 보면 실험군 Ⅰ이 16.69mg/kg으로 대조군Ⅰ의 7.72mg/kg보다 유의하게 높았으며($P<0.05$) 실험군 Ⅱ와 대조군 Ⅱ사이에는 유의한 차이를 나타내지 않았다($P>0.05$). 실험군 Ⅱ의 구리농도는 실험군Ⅰ의 구리농도보다 유의하게 낮게 나타났다($P<0.05$).

3) 혈 액

혈액내 대조군과 실험군의 유기수은, 총수은, 아연, 구리의 농도는 Table 3, Fig. 7, 8과 같다.

유기수은의 농도는 실험군 Ⅱ가 0.26mg/kg으로 실험군Ⅰ의 0.31mg/kg보다 유의하게 적게 나타났으며 총수은도 실험군 Ⅱ가 2.54mg/kg으로 실험군Ⅰ의 2.92mg/kg보다 유의하게 적게 나타났다. 아연의 농도를 보면 대조군Ⅰ의 2.1mg/kg에 비해 실험군 Ⅰ의 농도가 1.45mg/kg으로 유의

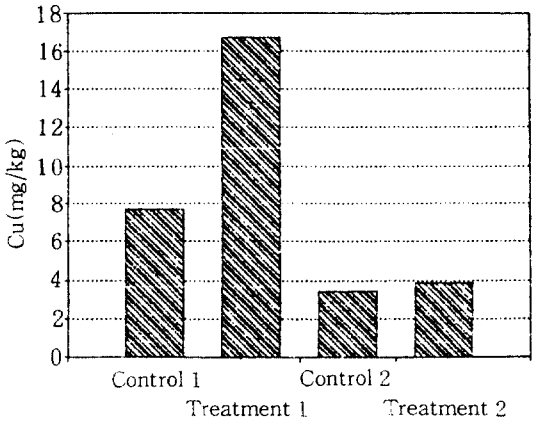

Fig. 5. Copper concentration of kidney

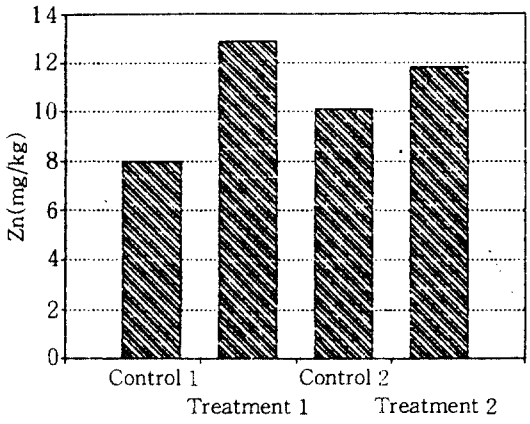

Fig. 6. Zinc concentration of kidney

하게 낮게 나타났고 실험군 Ⅱ의 농도도 1.38mg/kg으로 대조군 Ⅱ의 농도 1.09mg/kg보다 유의하게 낮게 나타냈다($P<0.05$). 실험군Ⅱ의 구리농도는 실험군Ⅰ의 구리농도보다 낮으나 유의한 차이를 나타내지는 않았다($P<0.05$). 구리의 농도는 실험군 Ⅰ이 1.37mg/kg으로 대조군 Ⅰ의 4.73mg/kg보다 유의하게 낮게 나타났으나 실험군 Ⅱ의 구리농도는 2.64mg/kg으로 대조군Ⅱ의 구리농도 2.83mg/kg에 비해 약간 감소했으며 유의한 차이를 나타내지는 않았다($P>0.05$). 실험군Ⅱ의 구리농도는 실험군Ⅰ의 구리농도보다 높으나 유의한

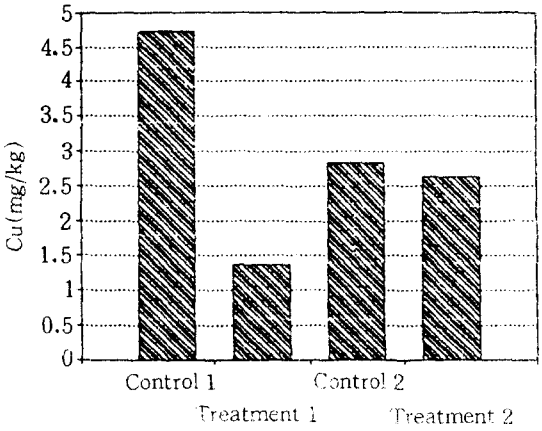

Fig. 7. Copper concentration of blood

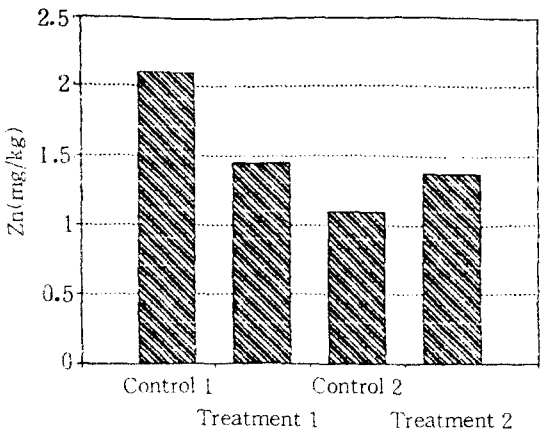

Fig. 8. Zinc concont ration of blood

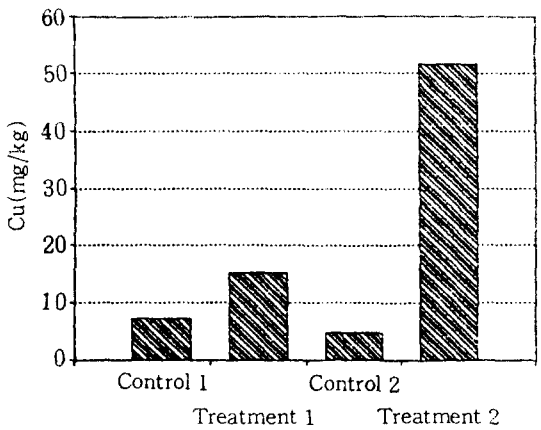

Fig. 9. Copper concontration of spleen

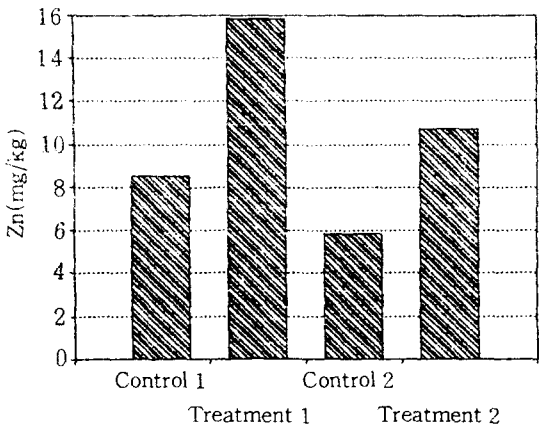

Fig. 10. Zinc concentration of spleen

차이를 나타내지 않았다($P>0.05$).

4) 비 장

비장에서 대조군과 실험군의 유기수은, 총수은, 아연, 구리의 농도는 Table 3, Fig. 9, 10과 같다.

유기수은의 농도를 보면 실험군 Ⅱ가 0.99 mg/kg으로 실험군 Ⅰ의 0.53 mg/kg보다 유의하게 높게 나타났고 총수은의 농도도 실험군 Ⅱ가 3.93 mg/kg으로 실험군 Ⅰ의 2.45 mg/kg보다 유의하게 높게 나타났다. 아연의 농도에서는 실험군 Ⅰ이 15.85 mg/kg으로 대조군 Ⅰ의 8.54 mg/kg보다. 실험군 Ⅱ가 10.73 mg/kg으로 대조군Ⅱ의 5.8 mg/kg보다 유의하게 높은 농도를 나타났고 실험군Ⅱ의 아연농도는 실험군Ⅰ의 아연농도보다 유의하게 낮게 나타났다($P<0.05$). 구리의 농도를 보면 실험군 Ⅰ이 15.27 mg/kg로 대조군의 7.12 mg/kg보다, 실험군 Ⅱ는 51.75 mg/kg으로 대조군Ⅱ의 4.81 mg/kg보다 유의하게 높은 농도를 나타났고 실험군 Ⅱ의 구리농도는 실험군Ⅰ의 구리농도 보다 유의하게 높게 나타났다($P<0.05$).

5) 뇌

뇌의 대조군과 실험군에서의 유기수은, 총수은, 아연, 구리농도는 Table 3, Fig. 11, 12와 같다.

유기수은의 농도는 실험군Ⅱ가 0.31 mg/kg으로 실험군Ⅰ의 0.22 mg/kg보다, 총수은도 실험군Ⅱ가 1.68 mg/kg으로 실험군Ⅰ의 1.32 mg/kg보다 유의하게 높게 나타났다. 아연의 농도를 보면 실

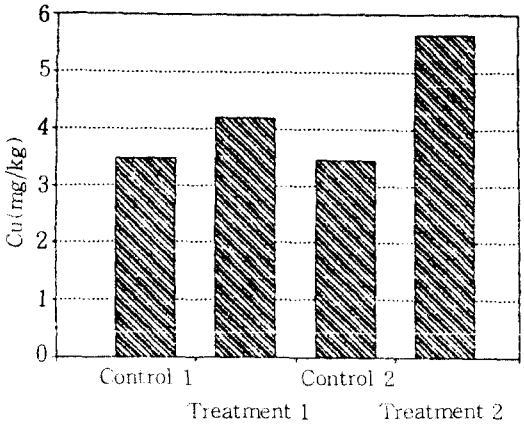

Fig. 11. Copper concentration of brain

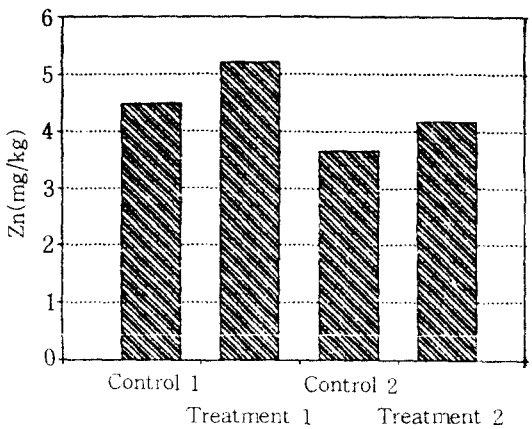

Fig. 12. Zinc concentration of brain

험군Ⅰ이 5.20mg/kg으로 대조군Ⅰ의 4.46mg/kg 보다 높았으며 실험군Ⅱ의 아연농도는 4.17mg/kg으로 대조군Ⅱ의 아연농도 3.64mg/kg 보다 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다($P>0.05$). 또 실험군Ⅱ의 아연농도는 실험군Ⅰ의 아연농도보다 약간 낮으나 유의한 차이를 나타내지 않았다. 구리의 농도를 보면 실험군 Ⅰ이 4.19mg/kg으로 대조군Ⅰ의 3.47mg/kg보다 높았으나 유의한 차이는 없었으며 실험군Ⅱ의 농도는 5.64mg/kg으로 대조군 Ⅱ의 농도 3.45mg/kg보다 유의하게 높게 나타났다($P<0.05$). 또, 실험군Ⅱ의 구리 농도는 실험군Ⅰ의 구리농도보다 유의하게 높게 나타났다($P<0.05$).

3. 각 장기별 실험군/ 대조군의 중금속 농도비의 비교

실험군Ⅰ/대조군Ⅰ과 실험군Ⅱ/대조군Ⅱ의 각 장기별 아연의 농도비는 Table 4와 같고, 구리의 농도비는 Table 5와 같이 나타났다.

아연의 경우 MMC로 전투여하고 2주일후 MMc로 반복투여한 실험군Ⅱ의 농도비가 MMC로 단독처리한 실험군Ⅰ의 농도비보다 간장, 비장과 뇌에서는 비슷했으나 신장에서는 감소하고 혈액에서는 2배 정도 증가했다.

구리의 경우는 MMC로 전투여하고 2주일 후 MMC로 반복 투여한 실험군Ⅱ의 농도비가 MMC로 단독처리한 실험군Ⅰ의 농도비보다 신장에서는 작게 나타났고 간장, 혈액, 비장과 뇌에서는 크게 나타났다.

Table 4. The ratio of zine of selected tissue in treatment/ control

Zn	Liver	Kidney	Blood	Spleen	Brain
Treatment Ⅰ /Control Ⅰ	0.823	1.607	0.688	1.856	1.165
Treatment Ⅱ /Control Ⅱ	0.920	1.168	1.260	1.842	1.147

Table 5. The ratio of copper of selected tissue in treatment/ control

Cu	Liver	Kidney	Blood	Spleen	Brain
Treatment Ⅰ /Control Ⅰ	0.768	2.161	0.290	2.145	1.207
Treatment Ⅱ /Control Ⅱ	1.167	1.119	0.930	10.757	1.634

4. 각 장기별 유기수은/ 총수은 농도비의 비교

실험군Ⅰ과 실험군Ⅱ의 각 장기내 유기수은/총수은의 농도비의 비교는 Table 6과 같다.

실험군Ⅰ에서 유기수은/총수은의 농도비는 비장에서 0.216으로 가장 크고 신장에서 0.006으로 가장 낮았다. 실험군Ⅱ에서 유기수은/총수은의 농도비는 비장에서 0.252로 가장 크고 신장에서 0.039로 가장 낮았다.

5. 실험군에서 각 장기별 유기수은 농도/ 혈액의 유기수은 농도와 총수은 농도/혈액의 총수는 농도의 비

유기수은의 농도비를 보면 실험군Ⅰ은 비장/혈액에서 1.73으로 가장 크고 실험군Ⅱ는 비장/혈액에서 3.77로 가장 크게 나타났다.

총 수은의 농도비를 보면 실험군Ⅰ은 신장/혈액에서 1.79으로 가장 크고 실험군Ⅱ는 비장/혈액에서 3.45로 가장 크게 나타났다.

Ⅲ. 고 찰

CH_3HgCl을 섭취한 Rat의 체중은 대조군과 차이가 없었다는 의견[12]과 CH_3HgCl을 섭취한 Rat군의 체중증가가 대조군보다 유의하게 적었다는 조사[13]가 있는데 본 연구에서는 MMC(CH_3HgCl)를 5mg/kg씩 2일 투여하고 48시간 후에 도살한 실험군Ⅰ과 대조군Ⅰ 사이에 체중과 각 장기별 중량은 유의한 차이를 나타내지 않았다($P>0.05$). MMC를 5mg/kg씩 2일 투여하고 2주일 간격을 두고 5mg/kg씩 MMC를 2일간 반복 투여하고 48시간 후에 도살한 실험군Ⅱ와 대조군Ⅱ 사이에도 체중과 각 장기별 중량에서 유의한 차이를 나타내지 않았다($P>0.05$).

Methallothionein(MT)은 Cd, Hg, Zn, Cu와 같은 금속에 결합하는 cysteine이 풍부한 저분자 단백질로 MT의 생성에 관한 연구가 많이 있는데[14~18] 간장, 신장의 MT는 Cd, Zn에 의해 증가되었으며[19~21] Rat에 고농도의 아연(1150μg/g)을 먹여서 MT가 얻어지는 경우에 Zn, Cd, Hg의 담즙배설이 유의하게 감소하였다[22]고 한다. Cd 0.5 mg/kg을 5일간 전투여하고 Cd를 농도별로 주입했을 때 간장내 Cd농도와 MT는 지속적으로 증가하였고[23] 또 Cd전투여에 의한 간장 MT의 유도는 Cd의 담즙분비를 유의하게 감소시켰다는 연구[24,25]와 $CdCl_2$ 3mg/kg을 2일 투여후 3일째 도살한

Table 6. The ratio of Me Hg total Hg in each organ

	MeHg of organs /total Hg of Organ				
	Liver	Kidney	Blood	Spleen	Brain
Treatment Ⅰ	0.045	0.006	0.105	0.216	0.166
Treatment Ⅱ	0.041	0.039	0.104	0.252	0.181

Table 7. The ratio of Me Hg of Organ/ Me Hg of blood

Me Hg	Liver /Blood	Kidney /Blood	Spleen /Blood	Brain /Blood
Treatment Ⅰ	0.199	0.105	1.732	0.716
Treatment Ⅱ	0.266	1.308	3.772	1.160

Table 8. The ratio of total Hg of Organ/ total Hg of blood

Total Hg	Liver /Blood	Kidney /Blood	Spleen /Blood	Brain /Blood
Treatment Ⅰ	0.462	1.793	0.839	0.451
Treatment Ⅱ	0.679	3.447	0.967	0.664

rat의 간장내 Zn증가를 가져오고 유도된 MT에 Zn을 함유하고 있었고 혈액내 Zn은 줄어들었다[26]는 연구가 있다.

수은 투여시 각 장기별 중금속과 MT의 생성에 대한 연구를 보면 염화제2수은($HgCl_2$)이 간장과 신장세포에서 단백질 MT의 합성을 유도하며[14,15] $HgCl_2$를 7.5 μmol/kg, 15.0 μmol/kg을 먹인 Rat의 Zn농도는 약간 증가했으나 유의한 차이를 나타내지 않았고, Zn과 Hg을 동시에 투여한 군에서 Glutathion이 생성되었다[27]는 연구와 1 mg/kg의 $HgCl_2$에 폭로된 Rats의 Cu와 Zn 배설은 대조군에 비해 3~4배라는[6] 연구, 임신 12일인 rat에 0.79 mg Hg^{2+}/kg농도를 정맥주사한 후 48시간 된 태아 쥐에서 Zn과 Cu농도는 유의하게 감소하였다는[7] 연구가 있다.

Rat에 메칠수은 투여시 각 장기별 중금속농도의 분포와 MT의 생성에 관한 연구를 보면 Methyl수은은 MT에 대한 친화력이 매우 낮다고 했으며[5,8] 중추신경계보다 신장조직에 고농도로 축적되지만 중추신경계에서 독성이 더욱 심하며 MT를 잘 형성하지 못한다고[1,4] 한다. MeHg 투여후 신장에서 MT의 증가는 유기수은이 MT를 유도하는 무기수은으로 분해되기 때문인데[10,29,30] 이것은 장내 Microorganism에 의해서라는[31] 연구가 있다.

Brzenicka EA의 연구[10]에 의하면 MMC로 2.5 mg Hg/kg 투여하고 2주일 후 도살한 rat의 신장에서 높은 농도의 무기수은이 측정되고 간, 신장, 혈액, 뇌중 신장에서만 MT와 같은 단백질(MTP)의 유의한 가져왔는데 담즙으로 배설되어 감소된다[32~35]는 연구가 있다. MMC의 뇌독성효과는 뇌에서의 Hg농도에 따라 다른데 뇌에 MMC가 섭취되면 혈액내 Hg값과 평형을 이루는데 4일이 걸린다고[36,37] 한다. 그러나 Jan Aaseth의 연구에[38] 의하면 5 μmol Hg/kg의 MMC를 투여한 Rat에서 4일후 혈액내 Hg농도는 상당히 감소했으나 뇌에 Hg농도는 거의 변화가 없었다고 한다.

본 연구에서 MMC를 2일 투여(5 mg/kg · day)하고 48시간 후 도살한 실험군 I 의 혈액내 유기수은 농도는 0.316 mg/kg, 총수은은 농도는 2.92 mg/kg이었으나 MMC를 5 mg/kg씩 2일 투여하고 2주일 후 다시 5 mg/kg씩 MMC를 2일간 투여한 후 48시간 있다 도살한 실험군 II 의 농도는 혈액내 유기수은 농도는 0.26 mg/kg, 총수은 농도는 2.54 mg/kg으로 MMc단독 투여때보다 낮아졌다. MMC단독 투여시 뇌내 유기수은은 0.22 mg/kg, 총 수은은 1.32 mg/kg이었으나 MMC전처리하고 2주일후 다시 MMC처리한 군의 뇌내 유기수은 0.305 mg/kg, 총 수은은 1.684 mg/kg으로 증가하여 뇌내 Hg의 농도는 반복 투여될수록 높은 농도를 나타났다.

MMC는 태반을 쉽게 통과해서 태아 쥐의 Brain에 높은 농도로 축적되고[40,41] MMC 투여후 mice의 각 장기의 Hg 분포와 배출은 종에 따라, 암컷과 수컷에 따라 다르다. 임신중인 암컷에 MMC를 투여하여 임신기간이 길어질수록 brain/blood의 Hg농도비를 보면 10 mg/kg 투여시는 임신14일부터 0.34, 0.65, 0.89, 0.91, 18째는 1.1로 증가하였으며 20 mg/kg 투여시는 0.39, 0.70, 1.1, 1.4, 18일째는 1.5로 증가하였고 liver/blood의 Hg농도비는 18일째 저농도에서 3.0, 고농도에서 3.3이었으며 kidney/blood의 Hg농도비는 저농도에서 5.1,. 고농도에서 6.2로 나타났으며[42] Rat의 종에 따라 다르나 brain/blood의 수은 농도비중은 투여기간이 길수록 커졌다는 연구[43]가 있다. Hidehiko의 연구[39]에 의하면 MMC투여시 신장에서 총수은농도가 제일 높았으며 유기수은/총수은의 농도비는 뇌가 0.181로 신장의 0.039보다 높았다.

본 연구에서 MMC 단독 투여시 brain/blood의 유기수은 농도비는 0.716 총수은 농도비는 0.451이었으며 MMC전투여하고 2주일 후 MMC를 투여한 군의 brain/blood의 유기수은 농도비 1.16, 총 수은 농도비는 0.664로 나타나 반복투여 될수록 brain/blood의 비가 커져 위의 연구와 일치하였다. MMC 단독 투여시 liver/blood의 유기수은 농도비는 0.19, 총 수은농도비는 0.462이었으며 MMC 전처리군에서는 유기수은 농도비가 0.266, 총수은 농도비가 0.679로 상당한 차이를 나타내고 있다.

MMC로 0.25 mg Hg/kg, 2.5 mg Hg/kg을 투여하고 2주일 후 도살한 rat의 간장, 신장, 혈액, 뇌 중에서 신장에서만 구리의 유의한 증가를 가져왔고[10] MMC을 투여한 Rat의 신장에서 유의하게 총수은이 증가했으나 Plasma와 뇌에서 구리농도

를 감소시키고 간장구리의 증가는 나타나지 않았다[9]고 한다. MeHg와 Pb가 MT값을 3배 증가시키나 Cd는 60배의 유의한 증가를 가져왔고 MeHg와 Pb가 신장에서 구리의 증가를 약간 가져왔으나 Cd투여시는 Zn과 Cu의 유의한 증가를 가져왔다. MeHg의 단독투여시 유의하지는 않지만 신장에서 아연의 증가를 가져왔다[44]는 연구가 있다.

본 연구에서는 아연의 경우 MMC을 단독투여했을 때는 대조군Ⅰ에 비해 간장, 혈액에서는 아연의 유의한 감소를 가져왔고 신장, 비장에서는 아연의 유의한 증가를, 뇌에서는 유의하지는 않지만 증가를 가져왔다. MMC로 전투여하고 2주일 후 다시 MMC를 투여한 실험군Ⅱ에서는 대조군Ⅱ에 비해 간장에서는 유의하지는 않지만 아연의 감소를 가져왔고 혈액, 비장에서는 유의한 증가를 신장, 뇌에서는 유의하지는 않지만 증가를 가져왔다. 실험군Ⅱ는 실험군Ⅰ보다 신장, 혈액, 뇌에서 감소를 가져왔고 비장에서는 유의한 감소를 나타냈다.

구리의 경우를 보면 실험군Ⅰ은 대조군Ⅰ에 비해 간장과 혈액에서 유의한 감소를 신장과 비장에서 유의한 증가를 뇌에서는 유의하지는 않지만 증가를 가져왔다. 실험군Ⅱ는 대조군Ⅱ에 비해 간장, 신장에는 약간의 증가를 비장과 뇌에서는 유의한 증가를, 혈액에서는 유의하지는 않지만 약간의 감소를 가져왔다. 또한 실험군Ⅱ는 실험군Ⅰ에 비해 신장에서는 유의한 감소를 간장, 혈액은 약간의 증가를 비장과 뇌에서는 유의한 증가를 가져왔다.

MMC의 투여시 각 장기내 Hg, Zn, Cu의 축적은 실험동물의 성별, 연령별, 종별간에 차이를 나타내며 수은형태, 투여농도, 투여기간 등에 따라 다르므로[43,45] 체계적인 실험설계가 요구된다.

Ⅳ. 결 론

수컷 Rat 40마리를 4개군으로(1군당 10마리) 나누어 실험군Ⅰ은 CH_3HgCl 5mg/kg을 2일 복강투여하고 48시간 후 대조군Ⅰ과 함께 도살하고 실험군Ⅱ는 CH_3HgCl 5mg/kg을 2일 복강투여하고 2주일의 간격을 두고 CH_3HgCl 5mg/kg을 2일 복강투여하고 48시간후 대조군Ⅱ와 함께 도살하여 각 장기내 중금속 농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군과 실험군간에는 체중에 있어 유의한 차이가 나타나지 않았고 각 장기별 중량도 유의한 차이가 나지 않았다.

2. 유기수은 및 총수은의 농도는 실험군Ⅰ, Ⅱ 모두 각 대조군보다 유의하게 높게 나타났다.

3. 구리의 경우를 보면 실험군Ⅰ은 대조군Ⅰ에 비해 간장과 혈액에서 유의한 감소를 신장과 비장에서 유의한 증가를 뇌에서는 유의하지는 않지만 증가를 가져왔다. 실험군Ⅱ는 대조군Ⅱ에 비해 간장, 신장에는 약간의 증가를 비장과 뇌에서는 유의한 증가를, 혈액에서는 유의하지는 않지만 약간의 감소를 가져왔다. 또한 실험군Ⅱ는 실험군Ⅰ에 비해 신장에서는 유의한 감소를 간장, 혈액은 약간의 증가를 비장과 뇌에서는 유의한 증가를 가져왔다.

4. 아연의 경우 실험군Ⅰ은 대조군Ⅰ에 비해 간장, 혈액에서는 아연의 유의한 감소를 가져왔고 신장, 비장에서는 아연의 유의한 증가를, 뇌에서는 유의하지는 않지만 증가를 가져왔다. 실험군Ⅱ에서는 대조군Ⅱ에 비해 간장에서는 유의하지는 않지만 아연의 감소를 가져왔고 혈액, 비장에서는 유의한 증가를 신장, 뇌에서는 유의하지는 않지만 증가를 가져왔다. 실험군Ⅱ는 실험군 실험군Ⅰ보다 아연이 약간 증가하고 신장, 혈액, 비장과 뇌에서 감소를 가져왔고 비장에서는 유의한 증가를 나타냈다.

5. 아연의 경우 실험군Ⅰ과 대조군Ⅰ의 농도비와 실험군Ⅱ과 대조군Ⅱ의 농도비는 비장에서 제일 높았다.

6. 구리의 경우는 실험군Ⅰ과 대조군Ⅰ의 농도비는 신장에서 실험군Ⅱ와 대조군Ⅱ의 농도비는 비장에서 제일 높았다.

7. 실험군Ⅰ, 실험군Ⅱ 모두에서 유기수은/총수은의 농도비는 비장에서 제일 높게 나타났다.

8. 유기수은의 농도비를 보면 실험군Ⅰ, Ⅱ모두 비장/혈액에서 가장 높게 나타났다. 총 수은의 농도비를 보면 실험군Ⅰ은 신장/혈액에서 실험군Ⅱ는 비장/혈액에서 가장 높게 나타났다.

참 고 문 헌

1) Raffle PAB, Lee WR, Mccallum RI, : Murray R : Hunter's disease of Occupations, isted Little, Brown, 250~256, 1987.
2) Winsnieska, J.M., Trojanowska, B., Piotrowski. J., and Jakubowski, M. : Binding of mercury in the Rat kidney by Metallothionein, toxicol. Appl. Phramacol., **16**, 754~763, 1970.
3) Klassen CD, Amdur Mo, Doull J : Casarett and doulls Toxicology, 3rd ed. Macmillan, 605~609, 1986.
4) Zalazowski AJ, Piotrowski JK : Mercury Binding, Cu-Zn Protein from Rat kidney Amino Acid Composition, Molecular weight and Metal Content, Biochem Biophy Acta, 625, 89~99, 1980.
5) Chen, R. W., Ganther, H.E., and Hoekstra, W. G. : Studies on the binding of methylmecury by thionein, Biochem. Biophys. Res., **51**, 383~390, 1973.
6) Chmielnicka J., Brzenicka E., Sniady A. : Kidney Concentration and urinary excretion of mercury, zinc and copp for following the admistration of mercuric cholride and sod. selenite to rats, Arch Toxicol, **59**, 16~20, 1986.
7) Holt D, Webb M. : Comparison of some biochemical efect of teratogenic doses of mercuric mercury and cadmium in the pregnant rats, Arch Toixcol. tertol., **7**, 227~233, 1985.
8) Fukino H, Hirai ; Hsueh YM ; Moriyasu ; Yamane Y : Mechanism of protection by zinc against merucric chloride toxicity in Rats, J. toxicol. Environ. Helath, **19**, 75~89, 1986.
9) Komsta-Szumska E, Miller DR : The effect of cadmium pretreatment on the disposition and excretion of methylmercury and trace element(zinc, copper) in rats, Toxicol. Ind. Helath, **2**, 337~349, 1986.
10) Brzenicka EA, Chmielnicka J : Interaction of alkymercury compounds with sodium selenite Ⅲ. Biotransformation, levels of metallothionein like protein and endogenous copper in some tissues of rats exposed to methy or ethylmercuric Chloride with and without Selenite, Environ. Helath perspect, **60**, 423~431, 1985.
11) 환경오염공정시험법, 환경처, 665~676, 1983
12) Helle Mangel and Ole karlog : Studies on the Interaction and Distribution of Selenite, Mercury, Methoxyethyl Mercury and Methyl Mercuric Chloride in Rat, Acta pharmacol. et toxicol. **46**, 14~24, 1980.
13) Hidehiko Tamashiro, Mikio Arakaki, Hirokatsu Akagi et al : Effect of ethanol on methyl mercury toxicity in Rat, journal of Tox. and Emviron. Helath, 18, 595~605, 1986.
14) Bremner and Marshall : Hepatic copper- and zinc-binding proteins in ruminants, Br. J. Nutr, **32**, 293~300, 1974.
15) Piotrowski, J.K., Trojanowska, Bo., wisniewska-knypl, J. Mo., and Bolanowska, W. : Mecury binding in the kindey and liver of rats repeatedly exposed to mecuric Chloride : Metallothionein by mercury and cadmium, Toxicol. Appl. Pharmacol. **27**, 11~19, 1974.
16) Nordberg, M. : Studies on metallothionein and cadmium, Environ. Res., 15, 381~404, 1978.
17) Whanger, P. D., and Degen, J.T. : Effect of dietary mecury level and cadmium on rat tissue metallothionein : Mecury binding and influences on zinc, Environ. Res., **30**, 372~380, 1983.
18) Winge, D.R., and Nielson, K.B. : Formation of metal-thiolate clusters of rat liver metallothionein, environ. Health Perspect, **54**, 129~133, 1984.
19) Webb, M. : Proteciton by zinc against Cd

toxicity, Bicohem. Pharmacol., **21**, 2767~2771, 1972.

20) Yamame Y., Fukino H and Imagawa H : Suppressive effect of Zinc on the Toxicology of mercury, Chem. Pharm. Bull, **25**, 1509~1518, 1977.

21) Anderson, R. D., and Weser, U. : Partial purification, characterization and translation in vitro of rat liver methallothionein messenger ribonuclic acid, Biochem. J., 175, 841~852. 1978.

22) Sarah Jaw, Elizabeth H. Jeffery : Role of methallothionein in Biliary metal excretion, Journal of Toxi. and Environ. Helath, **28**, 39~51, 1989.

23) 기노석, 고대하 : 급성 Cd 중독시 Rats의 간독성에 대한 Metallothionein 방어효과, 전북대 의대 논문집, **14**(2), 228~239, 1991.

24) Cherian, M. G. : Biliary excrketion of cd in rat : The Role of methallothionein in the hepatobiliary transport of cd, J. Toxico. Environ. Health, **2**, 955~961, 1977.

25) Klassen, C. D. : Effect of methallothionein on the hepatic disposit of metals, Am. J. Physiol. **234**, 47~53, 1978.

26) Dennis R, Winge, R. Premakumar and. K. V. Rajagopalan : Metal-Induced Formation of Metallothionein in Rat Liver, Arch Biochem. and Biophsics, **170**, 242~252, 1975.

27) Hideki Fukino, Masami Hirai, Yu Mei Hsueh, Satoshi Moriyasu, Yasuhiro Yamane : Mechasnism of protection by zine against mercuric Chloride Toxicity in Rats, journal of Toxicology and Environmental Helath, **19**, 75~89, 1986.

28) A. Hekilberg and N. Gyrd-Hansen : Mercury binding in the kidney of rats exposed to Methodxyethyl Mercury, Acta Pharmacol. et toxicol., **38**, 284~288, 1975.

29) Chmielnicka, J., and Brzenzicka, E.A. : The infulence of Se on the level of mecury and methallothionein in rat kindeys in prolonged exposure to different mecury compounds, Bull. Environ. contam. toxicol., **19**, 183~190, 1978.

30) Rowland, I.R., M.J.Davies., and P. Grasso : Metablism kof methylmecuric chloride by the gastor-intestinal flora of the rat, Xenobiotica, **8**, 37~43, 1978.

31) Yoshiyuki Seko, Teiji Miura and Masako Takahashi : Reduced Decomposion and Faecal Excreation of Methyl Mercury, Acta pharmacol. et toxicol., **50**, 117~120, 1982.

32) Refsvik, T., T. Norseth : Methylmercuric compounds in rat bile, Acta Pharmacol. et Toxicol., **36**, 289~301, 1976.

33) Tor. Refsvik : Excretion of methylmecury in rat bile : The effect of diethylmaloate, Cyclohexene Oxide and Acrylamide, Acta Pharmacol. et toxicol, **42**, 135~141, 1978.

34) Alexander, J., J. Aaseth & T. Refvik : Excretion of Zinc in Rat bile, Acta Pharmacol. et Toxciol., **49**, 190~194, 1981.

35) Tor Refvik : The mechanism of Biliary Excretion of Methyl Mercury : Studies with Methylthiols, Acta pharmacol. et toxicol. **53**, 153~158, 1983.

36) Berlin, M & S. Ullberg : Accumulation and retention of mercury in the mouse, Arch Environ. Health, **6**, 610~616, 1963.

37) Norseth, T : Biotransformation of methyl mercury salts in the mouse studied by specific determination of Inorganic mercury, Acta pharmacol. et toxicol., **29**, 375~384, 1971.

38) Jan Aaseth : Mobilization of methylmercury in vivo and in vitro using N-acerhyl-DL-penicillamine and other complexing agent, Acta pharmacol. et toxicol., **39**, 289~301, 1976.

39) Hidehiko Tamashiro, et al : Effect of ethanol on methyl toxicity in rats, J. Toxicol. and Environ. Health, **18**, 595~605, 1986.

40) Wannag, A : The importance of organ blood mercury when comparing foetal and maternal rat organ distribution of mercury after methylmercury exposure, Acta pharmacol. Toxicol., **38**, 289~298, 1976.
41) Inouye, M., Murao, K., and Kajiroara, Y. : Behavioral and neuropathological effect of prenatal methylmercury exposure in mice, Neutobehav. Toxicol. Teratol. **7**, 227~232, 1985.
42) Minoru Inouye, Yuji Kajiwara, Kimiko Hirayama : Dose-and Sex-dependent Alterations in Mercury Distribution in Fetal Mice Following Methylmercury Expousre, journal of Toxicology and Environmental Health, **19**, 425~435, 1986.
43) Rikuo DOI and Tohru Kobayashi : Organ distribution and Bioligical Half-Time of methylmercury in four strains of mice, Japan J. Exp. Med., **52**, 307~314, 1982.
44) P. V. V. Prasada Rao, S. A. Jordan, M. K. Bhatnagar : Combined nephrotoxicity of Methyl mercury, lead, and cadmium in pekin ducks, Journals of Toxi. and Environ. Health, **26**, 327~348, 1989.
45) Kimiko Hirayama, Akira Yasutake : Sex and age differences in mercury in mercury distribution and excretion in Methylmecury-Administered mice, Journal of Toxicology and Environment Health, **18**, 49~60, 1986.