

수용성 카이토산에 의한 체내 방사성스트론튬의 제거

전남대학교병원 핵의학과

김광윤 · 범희승 · 김희경 · 최근희 · 김지열

= Abstract =

Removal of Radiostrontium (^{85}Sr) from the Rat by Water Soluble Chitosan

Kwang Yoon Kim, M.S., Hee Seoung Bom, M.D., Hee Kyung Kim, M.S.

Keun Hee Choi, M.S. and Ji Yeul Kim, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Hospital, Kwangju, Korea

Chitosan is known to be one of the natural chelating agents. It is derived from chitin which is a cellulose-like biopolymer distributed widely in nature, especially in shellfish, insects, fungi, and yeast. There are two forms of chitosans, water soluble and insoluble. The purpose of the present study is to investigate whether water soluble chitosan can be applied to reduce the bioavailability of radiostrontium in foods. We compared the effect of water soluble and insoluble chitosans on the absorption of ingested radiostrontium (^{85}Sr).

Three percent water soluble and insoluble chitosan solutions were given orally, and immediately after $^{85}\text{SrCl}_2$ (0.2 μCi) was administered to rats using a orogastric tube. In one group water soluble chitosan solution was given for additional 4 days. And in control group no chitosan was given. Each group consisted of 6 rats. The whole-body retention of ^{85}Sr , determined by in vivo counting method, was lower in water soluble chitosan group than that of water insoluble chitosan group and that of control. Urinary excretion of ^{85}Sr in chitosan-treated rats was higher than that of control. And 5 day ingested group of water soluble chitosan showed least whole body retention of ^{85}Sr .

In conclusion water soluble chitosan was more effective in reducing bioavailability of ingested radiostrontium in the gastrointestinal tract than insoluble chitosan.

Key Words: Removal, Radiostrontium

서 론

스트론튬(stable strontium)은 일반적으로 독성이 낮은 원소이다¹⁻³⁾. 반면에, 방사성스트론튬(radiostrontium; ^{90}Sr)은 ^{131}Cs , ^3H , ^{137}Cs , ^{144}Ce 등과 더불어 핵사고시 환경으로 다량이 방출되는데, 체내⁴⁾의 각종 오염경로를 통해 인체에 유입되면(Fig. 1) 흡수량의 90% 이상이 골조직에 침착되며, 그 생물학적 특성으로 인하여 장기간 존재하면서(반감기: 28년) 지속적으로 뼈와 골수세포의 유전자에 작용, 암, 백혈구 감소증, 백혈병 등

을 유발시킬 수 있는 독성이 강한 방사독소(radiotoxin)로 평가되고 있다⁵⁾.

그동안 체내에 유입되는 방사성스트론튬을 제거하기 위한 연구들은 끊임없이 진행되어 왔다⁶⁻⁹⁾. DTPA 등의 화학약제가 동물실험 결과 유효한 치료약제로 평가되었지만¹⁰⁾ 이들 화학적착화제는 자체가 지닌 독성으로 인하여 핵 사고시 실제로 임상에 사용하기에는 연구 단계에 있으므로 안전성이 높은 무독성의 천연 착화제의 개발이 강력하게 요구되고 있다.

최근 버섯등의 균류와 새우, 계통의 갑각류등의 유기물질이며 잠존적으로 이용 가능한 천연자원으로 평

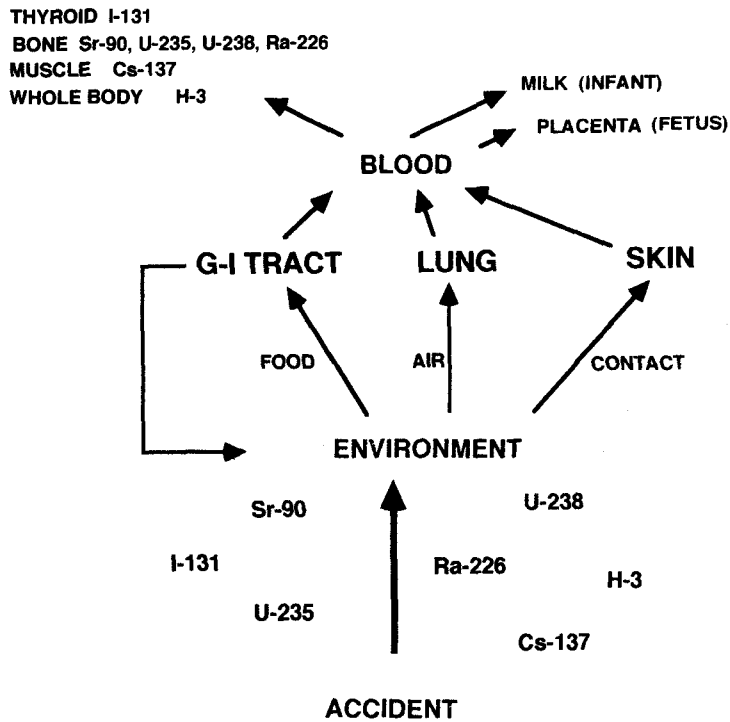


Fig. 1. Schematic presentation of radionuclide contamination

가되는 카이틴/카이토산에 대한 연구가 일본등지에서 활발하게 이루어지고 있다. 자연계에 유일하게 분포하는 염기성 다당류(homopolymer)인 카이틴/카이토산은 무독성¹¹⁾이며, 생물합성, 생물분해에 관여하며 환경오염을 초래하지 않는 천연의 고분자로서 여러가지 분야에서 연구가 기대되고 있다. 또한, 카이토산은 금속이온 흡착능을 가지고 있으며 안전성이 높은 천연의 착화제로서 중금속이온의 제거제 및 중금속의 체내 흡수 억제제로서의 사용이 기대되고 있다.

본 연구에서는 Nishimura 등¹²⁾이 ⁸⁵Sr의 착화제로 보고한 불용성카이토산과 생체조직에 대해 흡수력이 뛰어난 것으로 생각되는 수용성카이토산의 ⁸⁵Sr 흡수억제제로서의 효과를 비교하였다.

재료 및 방법

실험에는 일본 방사선의학 종합연구소에서 생산, 공급하고 있는 위스터계의 성숙한 쥐(체중: 250~300g; male)를 사용하였다. 실험군은 1) ⁸⁵Sr 만을 처리한 대

조군 2) 3%불용성 카이토산+⁸⁵Sr(1일 1회 투여)실험군 3) 3%불용성 카이토산+⁸⁵Sr(1일 1회 5일 연속 투여)실험군 4) 3%수용성 카이토산+⁸⁵Sr(1일 1회 투여)실험군 5) 3%수용성 카이토산+⁸⁵Sr(1일 1회 5일 연속 투여)의 실험군으로 총 5개의 실험군을 설정하였고 쥐 6개체씩을 1개 실험군으로 하였다. 방사성 스트론튬(⁸⁵Sr Cl₂, 이하 ⁸⁵Sr)은 New England Nuclear(U.S.A; 비방사능: 430 MBq/mg) 제품을 사용하였다. ⁸⁵Sr은 생리식염수에 15 KBq/ml가 되도록 조정하고 이 용액의 0.5 ml를 각 쥐에 투여하였다. 불용성 카이토산(일본동경화성공업 KK)은 물과 알카리에는 녹지 않지만 저농도의 유기산에는 염을 형성하여 용해된다. 그러나 카이토산의 농도가 높을수록 점도가 증가하여 투여액으로는 부적절하므로 1N의 초산에서 가장 좋은 흡착효과를 보인 3% 용액을 만들어 사용하였다. 수용성 카이토산은 생리식염수에 녹여 불용성 카이토산과 동일하게 3%의 용액을 만들어 투여액으로 하였다. 이러한 방법으로 만든 카이토산 용액 1ml를 위장관을 이용하여 먼저 쥐의 구강을 통해 위 내에 1회 경구투여한 후 이어서 ⁸⁵

Sr를 동일한 쥐에 1회 경구투여 하였다. 투여 후, 쥐는 신속하게 폴리에틸렌으로 제작된 폴리에틸렌관에 넣었다. 동물전신계측기 (Armac Model-446, Packard)로 방사선량을 측정하여 투여된 양을 측정 한 후 일정한 시간이 경과함에 따라 쥐 체내 방사능의 체내 잔존율을 관찰하였다. 시간경과에 따른 뇨 배출율의 변화를 관찰하기 위하여 카이토산을 1회 경우 투여하고 이어서 ⁸⁵Sr을 1회 경구 투여하였다. 투여후 쥐는 동물전신계측기로 방사선량을 측정 한 후 뇨를 분리하기 위하여 동물체내대사용 케이지 (Tokiwa Co., T-467A)에 개별 사육하였다. 뇨는 5일간 매일 채취하고 뇨중에 함유된 방사선량을 동

물전신계측기로 측정하였다. 대조군으로는 ⁸⁵Sr를 단독 투여한 실험군을 사용하였다. 불용성 및 수용성 카이토산과 ⁸⁵Sr을 투여한 후에는 음용수와 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 제 3 및 제 5군에서는 불용성 및 수용성 카이토산을 1일 1회씩 4일간 더 투여하였다.

결 과

Fig. 2에 3% 불용성 카이토산과 3% 수용성 카이토산을 1회 경우 투여하고 이어서 ⁸⁵Sr을 1회 경구투여 한 군에서 쥐에 대한 체내 잔존율의 변화를 나타낸 것이다.

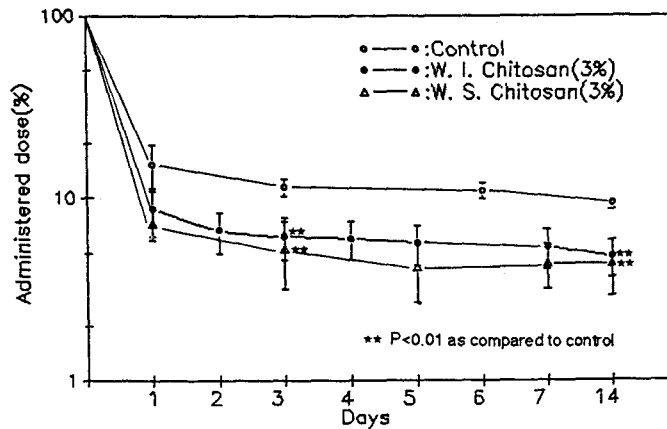


Fig. 2. Whole-body retention of ⁸⁵Sr in rats after water insoluble chitosan (W.I. chitosan) and water soluble chitosan (W.S. chitosan) administration.

Table 1. Whole-Body Retention (mean ± SD) of ⁸⁵Sr in Rats after Oral Administration

Days after dosing	Control	W. I. Chitosan (3%)		W. S. Chitosan (3%)	
	(n=6)	S (n=6)	C (n=6)	S (n=6)	C (n=6)
1	15.3 ± 4.4	8.8 ± 2.6	12.7 ± 4.8	7.3 ± 1.4	6.5 ± 2.2
2		6.7 ± 1.7	7.7 ± 3.9		
3	11.5 ± 1.2	6.2 ± 1.6*	6.7 ± 3.8*	5.3 ± 2.1*	5.2 ± 2.6*
4		6.0 ± 1.4	6.7 ± 3.7		
5		5.7 ± 1.4	6.3 ± 3.7	4.2 ± 1.5	3.3 ± 1.3
6	11.0 ± 1.1				
7		5.4 ± 1.3	6.0 ± 3.5	4.4 ± 1.2	2.7 ± 1.2
14	9.4 ± 0.7	4.8 ± 1.1*	5.5 ± 2.1*	4.4 ± 1.3*	2.4 ± 0.3*,#

Abbreviations ; W.I. : water insoluble, W.S. : water soluble, S : single administration, C : continuous administration for 5 days.

* p < 0.01 as compared as compared to control, # p < 0.05 as compared to single administration group.

대조군은 ^{85}Sr 을 단독으로 1회 경구 투여한 경우이다. 각 수치는 4개체씩의 평균을 나타낸 것이고 표준편차도 함께 표시하였다. 대조군에서는 투여 후 1일째에 투여량의 85%가 체외로 배출되었으나 이후에는 시간이 경과함에 따라 완만하게 감소하였고, 투여후 14일째에 투여량의 약 9%가 체내에 잔존하고 있었다. 한편, 3% 불용성 카이토산을 경구 투여한 실험군에서는 투여 후 1일째에 투여량의 90% 이상이 배출되었고, 투여후 14일째에는 약 5%로 대조군에 비해 낮은 수치를 보였다. 불용성 카이토산을 1일 1회 5일간 지속적으로 투여한 군에서도 1회 투여한 군과 유사한 결과를 나타내었다(Table 1).

3% 수용성 카이토산을 경구투여한 실험군에서의 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 1일 1회 투여한 경우 1일째에 투여량의 92.5% 이상이 배출되어 불용성 카이토산의 90%에 비하여 증가된 배출율을 나타냈으며, 투여후 14일째에는 방사성 스트론튬의 체내 잔존량이 약 4%로 불용성 카이토산과 유사한 잔존율을 보였다. 한편 3% 불용성 카이토산을 5일간 지속적으로 투여한 군에서는 한번만 투여한 군에 비해 ^{85}Sr 의 배설의 차이가 없었으나, 수용성 카이토산 군에서는 5일간 투여군에서 1일 투여군에 비해 5일째 유의한 배설의 증가를 보였다($p < 0.05$).

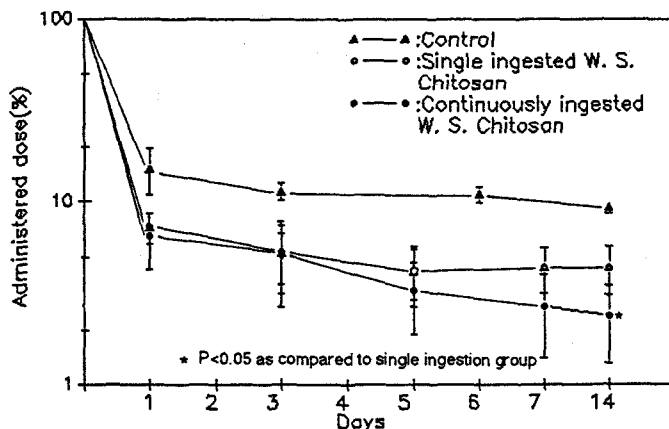


Fig. 3. Whole-body retention of ^{85}Sr in rats after water soluble chitosan (W.S. chitosan; 3%) administration.

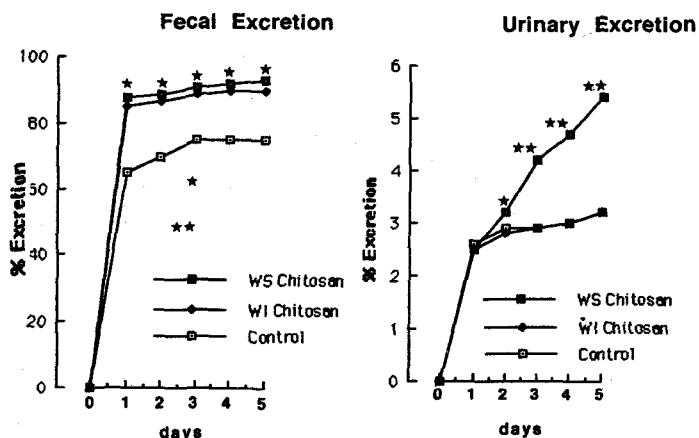


Fig. 4. Cumulative fecal and urinary excretion of ^{85}Sr in control, water insoluble (WI) chitosan, and water soluble (WS) chitosan groups.

변과 뇨를 통한 방사능의 배설량을 Fig. 4에 나타내었다. ^{85}Sr 의 배설은 90% 정도가 변으로 배설되었다. 제 1일째부터 변을 통한 배설량은 대조군의 경우 65%였으며, 불용성카이토산은 85%, 수용성카이토산은 88%로 실험군(카이토산군)에서 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$), 이 경향은 제 5일까지 계속되었다. 뇨를 통한 배설은 수용성카이토산에서만 다른 군에 비하여 높았으며, 이 차이는 제 2일째부터 유의하였다(제 2일째 $p < 0.05$, 제 3일째부터는 $p < 0.01$).

고 찰

천연다당류인 카이틴은 균류와 동물 중에 대단히 많이 분포되어 있으며 분해되어 N-아세틸글루코사민과 카이토바이오스(chitobiose)가 유도된다. 여러가지 물질로부터 카이틴을 원소 분해해 보면 각각의 환(ring)에 질소원자 한개씩이 공유되어 있음을 알 수 있다. 이들은 또한 온도변이에 따라 영향을 받지 않고 반응한다¹³⁾. 카이틴, 카이토산의 여러 중금속, 광물질에 대한 흡착능에 대해서는 많은 연구가 이루어져 왔다. Sakaguchi 등¹⁴⁾은 카이토산이 pH 5의 조건에서 76% 가량의 우라늄을 흡착시키며, 이외에 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} 등 중금속의 흡착에도 효과가 있음을 보고하였고, Muzzalli 등¹⁵⁾은 카이틴 / 카이토산이 ^{137}Cs , ^{144}Ce , ^{106}Ru , ^{95}Zr 등 핵사고 및 낙진 중에 함유된 방사성물질에 대해서도 흡착능을 갖고있음을 보고하였다. 카이토산에는 생리적 식염수에 용해되는 수용성과 아세트산등의 용매에만 용해되는 불용성 카이토산이 있다. Nishimura 등¹²⁾은 카이토산이 쥐의 체내에서 ^{85}Sr 과 반응, 착화합물을 형성하여 체외로 배출시킬 수 있는 생체내에서의 착화제로 보고하였다.

불용성다당류인 카이토산은 구강을 통해 체내에 유입될 때 소화관에서 혈액으로 흡수되지 않고 대사경로를 통해 체외로 분비되며 소화관에서 ^{85}Sr 에 대해 Ca^{2+} 과 경쟁적으로 작용하여 ^{85}Sr 을 흡착시킨후 동일한 경로로 배출될 것으로 생각된다. 3% 불용성 카이토산과 3% 수용성 카이토산을 각각 1회 경우 투여하고 이어서 ^{85}Sr 을 1회 경우투여 한 군에서 ^{85}Sr 의 체내 잔존율의 변화를 관찰한 결과, 1일간만 투여한 실험군이나 1일 1회 5일간 지속적으로 투여한 군에서 대조군에 비해서는 유의하게 낮은 잔존율을 보였으나 실험군 간에는 별다른 변화를

보이지 않았다. 이 결과로 보아 착화제인 카이토산은 뒤이어 유입된 ^{85}Sr 을 소화관내에서 흡착시켜 체내대사 과정을 거쳐 체외로 배출시키는데 유의한 효과가 있으며, 소화관내에서 카이토산에 의해 흡착되지 않은 ^{85}Sr 은 3일 이전에 대부분이 골조직에 침착되는데, 이때 불용성 카이토산은 생체막등과의 생화학적 작용에 의하여 골조직까지 도달하지 못하여 조직 중의 ^{85}Sr 에 영향을 미치지 못하는 것으로 사료되며, 이러한 현상은 카이토산을 연속적으로 투여한 경우에도 동일하게 나타났다.

예비실험 결과 불용성인 카이토산에 비해 피부로의 흡수율이 증가한 3% 수용성 카이토산을 경구투여한 실험군에서는 대조군 뿐 아니라 불용성카이토산군에 비해서도 유의하게 낮은 체내잔존율을 나타내었다. 또, 변과 뇨를 통한 배설도 불용성 카이토산에 비해 유의하게 높은 배설율을 보였다. 따라서 변과 뇨를 통한 ^{85}Sr 의 배설에 3% 수용성 카이토산의 효과가 뚜렷함을 알 수 있다. 그 기전으로는 흡착력의 증가, 흡수에 의한 흡착 등을 생각할 수 있으나, 이에 대해서는 더욱 연구가 필요할 것으로 사료되었다. 또 5일간 연속 투여군에서 1일 투여군에 비해 5일째 체내잔존율이 유의하게 낮았는데, 이는 불용성 카이토산과는 다른 결과이다. 즉, 수용성카이토산은 계속 투여함으로써 효과를 증가시킬 수 있다고 보였다. 그러나 얼마간 투여하는 것이 가장 효과적일지에 대해서는 더욱 추후해보아야 할 과제로 사료되었다.

수용성 카이토산이 뇨를 통한 배설을 증가시킨 본 실험의 결과는, 일단 ^{85}Sr 이 골조직에 침착되면 유효한 제염방법이 없는 것으로 사료된다는 보고^{16,17)}와는 반대되는 것이었지만, Shiraiishi 등¹⁸⁾의 보고와 같이 인체에서 일절량의 Sr(2.3 mg)이 매일 물질대사 과정에 관여하고 있음으로 수용성카이토산이 골대사상의 ^{85}Sr 과 작용했을 가능성도 간과할 수 없다. 스트론튬의 위장관 흡수에 관한 자료는 많이 있지만 화학형에 따라 그 흡수는 다르게 나타난다. 인체의 경우는 가용성화합물의 흡수는 15~45%이고 동물 실험에서도 같은 결과를 얻을 수 있다¹⁹⁾.

ICRP 30에서는 가용성의 염에 대해서는 0.3, SrTiO_3 에 대해서는 0.01의 소화관 흡수율(f1)을 나타내고 있다²⁰⁾. 흡수된 스트론튬은 골조직에 분포하고 일단 골조직에 침착된 스트론튬의 배설은 곤란한 것으로 생각되지만 착화제를 연속 투여한 경우에는 대사 회전율의 속도를 증가시켜 배설을 촉진할 가능성이 있다. 그러

나 방사성물질의 제거제로서 연구가 진행되고 있는 DTPA등 다수의 착화제는 자체가 지닌 독성으로 인하여 핵 사고시 실제로 임상에 사용하기에는 연구 단계에 있으므로 안전성이 높은 착화제의 개발이 강력하게 요구되고 있다. 카이틴은 매년 천억톤 정도 생물체에서 생산되며 다당류로서 다량이 분포되어 있지만 대부분이 노폐물로 처리되고 있는 실정에 있다. 지구자원의 유효한 이용의 측면에서 볼때 카이틴은 최후의 바이오매스로서 그 이용이 기대되고 있다. 카이틴으로부터 생산되는 카이토산은 종마다 그 기능이 다르긴 하지만 천연의 착화제로서 그 독성이 낮아 방사성물질의 배출제로서 기대된다.

요 약

⁸⁵Sr 만을 투여한 대조군에 비해 ⁸⁵Sr의 오염에 앞서 3%카이토산을 체내에 투여한 경우 ⁸⁵Sr의 체내 잔존율이 서서히 낮아지는 경향을 보였다. 그 배출효과에 있어서 위장관에 의해 1일 1회 5일간의 연속투여군에서는 1회 단일투여의 경우와 유사하게 나타났으나 수용성 카이토산의 경우 1회 투여군에서는 불용성에 비해 큰 차이를 보이지 않았고, 1일 1회 5일 간의 연속 투여군에서는 약 2배 이상 그 배출율이 증가하여 연속적으로 투여하였을 때 방사선 스트론튬이 체내대사에 영향을 줄 수 있음을 시사하였다. 배출물의 경우 변증으로 대부분이 배출되며 카이토산의 투여군에서는 노를 통한 배출은 대조군에 비해 높게 나타났고 수용성 카이토산의 투여군에 의해 방사성 스트론튬의 소화관 흡수가 저해되어 결과적으로 배출이 촉진될 뿐만 아니라 골대사 중에 작용하여 포적 기관으로부터 ⁸⁵Sr을 추출시키는데도 관여할 가능성을 시사했다.

결론적으로 본 실험에서는 수용성 카이토산과 불용성 카이토산이 방사능 방호약제로 유효하게 쓰일수 있으며 그중 3% 수용성 카이토산은 연속적으로 투여한 경우 ⁸⁵Sr의 체내 대사에 영향을 미쳐 장기간 투여시 ⁸⁵Sr을 체외로 배출시키는데 기여할 수 있으리라 기대된다.

REFERENCES

1) Cole VV, Harned BK, Hafkesbring R: *The toxicity of strontium and calcium. J Pharm Exp Ther* 71:1

-5, 1941
2) Browing E: *Toxicity of industrial metals. Butterworth London* 1969
3) Kroes R, Den Tonkelaar EM, Minderhoud A, Speijers GJ, Vonk-Visser DM, Berkvens JM, Van Esch GJ: *Shortterm toxicity of strontium chloride in rats. Toxicology* 7:11-21, 1977
4) Ilyin LA, Ivannikov AT, Parfenov YuD, Stolyarov VP: *Strontium absorption through damaged and undamaged human skin. Health Physics* 29:75-80, 1975
5) Catsch A, Harmuth-Hoene AE, Mellor DP: *The chelation of heavy metals. Pergamon Press, New York*, 1979
6) Spencer H, Folstein A, Samachson J: *Effect of the chelating agent bis(2-aminoethylether) tetraacetate (BAETA) on radiostrontium excretion in man. J Lab Clin Med* 59:445-455, 1962
7) Catsch A: *Removal of radiostrontium from the mammalian body. In: Lenihan JM, Loutist JF, Marton JH (eds) Strontium metabolism. Academic Press, London*, 265-281, 1969
8) Silva AJ, Fleshman DG, Shore B: *The effect of sodium alginate on the absorption and retention of several divalent cations. Health Physics* 19:245-251, 1970
9) Kostial K, Vnucac M, Tominac C, Simonovic L: *A method for simultaneous decrease of strontium, cesium and iodine retention after oral exposure in rats. Int J Radiat Biol* 37:347-350, 1980
10) Arturo O, Mercedes G, Jose LD, Jacinto C: *The removal of strontium from the mouse by chelation agents. Arch Environ Contam Toxicol* 18:612-616, 1989
11) Arai K, Kinumaki T, Fugita T: *Toxicity of chitosan. Bull Tokai Reg Fish Res Lab* 56:86-94, 1968
12) Nishimura Y, Wui IS, Kim KY, Watari K, Imai K, Inaba J, mazusaka N: *Effect of chitosan and alginate on the biokinetics of radiostrontium in rats. Radioisotopes* 40:244-247, 1991
13) Riccardo AMM, Ottavio T: *Chitin and chitosan as chromatographic supports and adsorbents for collection of metal ions from organic and aqueous solutions and sea-water. Talanta* 16:1571-1577, 1969
14) Takashi S, Takao H, Akira N: *Adsorption of uranium by chitin phosphate and chitosan phosphate. Agric Biol Chem* 45:2191-2195, 1981
15) Muzzarelli RAA, Rocchetti R, Marangio G: *Separation*

- tion of zirconium, niobium, cerium and ruthenium on chitin and chitosan columns for the determination of cesium in nuclear fuel solutions. J Radioanal Chem 10:17-25, 1972*
- 16) Norwood WD: *Health protection of radiation workers*, Charles C, Thomas E, Springfield. 190-371, 1972
- 17) IAEA Safety Series No. 47: *Manual on early medical treatment of possible radiation injury*, IAEA, Vienna, 70-128, 1978
- 18) Shiraishi K, Yoshimizu K, Tanaka G, Kawamura H: *Daily intake of 11 elements in relation to reference Japanese man. Health Physics 57:551-557, 1989*
- 19) Taylor DM: *Strontium metabolism*. Academic Press, London 175-180, 1967
- 20) ICRP Publication 30:77-78, *Pergamon Press, Oxford, 1978*
-