

鹽化메틸水銀에 暴露된 妊娠 흰쥐에서 母體와 胎仔의 臟器에 蓄積된 水銀濃度の 比較

李 鎭 憲

仁濟大學校 保健大學 産業保健學科

Comparison of the Mercury Levels Between Maternal and Fetal Organs in Pregnant Fisher-344 Rats

Jin-Heon Lee

Department of Industrial Health, College of Health Sciences, Inje University

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the mercury accumulated at maternal and fetal organs, and compare its levels between maternal and fetal organs on day 20 of gestation, in pregnant Fisher-344 rats which given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation. Pregnant rats were divided four groups by dose: control group, and methylmercuric chloride treatment groups of 10, 20 and 30 mg/kg, respectively. The results obtained are as follows :

- 1 The mercury concentrations in maternal organs were the highest in kidney, and followed by blood, spleen, liver and brain.
- 2 The slopes of regression equation among mercury dose levels in maternal organs were as follows : Kidney 3.62 ($r^2=0.943$), Blood 2.75 ($r^2=0.941$) Spleen 2.49 ($r^2=0.990$), Liver 1.13 ($r^2=0.949$), Brain 0.33 ($r^2=0.984$).
- 3 The mercury concentrations in fetal organs and placenta were the highest in liver, and followed by kidney, placenta and brain.
- 4 The slopes of regression equation among mercury dose levels in fetal organs and placenta were as follows : Liver 1.79 ($r^2=0.968$), Kidney 0.79 ($r^2=0.976$), Placenta 0.68 ($r^2=0.920$), Brain 0.52 ($r^2=0.978$), All Body 0.58 ($r^2=0.941$).
- 5 As to the mercury levels in kidney, dams were 4.8~14.9 times higher than fetus. But as to the mercury levels in liver and brain, fetus were 1.6~2.5 and 1.5~1.9 times higher than dams.

In conclusion, the mercury which exposed to pregnant rats can easily pass through the placenta and accumulated in fetus, especially higher in fetal liver and brain.

Keywords : Maternal and fetal organs, Fisher-344 rats, mercury concentrations.

I. 서 론

수은화합물 중에서 유기수은이 무기수은보다 더 독성이 강한 것으로 밝혀졌는데(WHO, 1990), 일반적으로 환경 중에 배출되는 수은화합물은 무기수은이며, 미나마타병이 보고된 지역에서 배출된 무기

수은화합물이 어류의 체내에 축적되어 유기화되었고, 인체에 독성작용을 나타낸 것은 유기수은이었기 때문에 많은 논란이 되었었다. 그러나 하천수와 하천바닥의 침전물에 있는 미생물에 의하여 무기수은이 유기수은으로 변하고(Wood and Wang, 1983), 무기수은을 섭취하여도 장내세균이 이것을 유기화시킨다고 보고되었었다(Hayes, 1990; Rowland, 1984). 따라서 환경중에 무기수은이 배출되어도 이들이 유기화되기 때문에 심각한 유기수은중독이 발생할 수

본 연구는 1993년도 인제연구장학재단의 연구비 보조에 의해 이루어진 것임.

있음을 알 수 있다.

수은은 체내에 들어가게 되면 신장, 간장, 비장 등에 축적되어 기능을 손상시키며 다른 중금속에 비해 뇌 관문(blood-brain barrier)을 쉽게 통과하기 때문에(Inouye, 1976; Marsh *et al.*, 1987; Rustam *et al.*, 1975; WHO, 1990) 폭로된 후 시간이 지남에 따라 뇌에 축적되는 수은량이 증가함으로 인하여 중추신경계 기능에 커다란 손상을 끼치게 된다(Aschner *et al.*, 1987; Hirayama, 1980; Wannag, 1976; Yang *et al.*, 1972). 따라서 수은중독증상은 주로 신경계통의 증상인데 운동실조, 시각장애, 사지마비 등으로 인한 보행장애가 일반적으로 나타나고 있다(Annau and Cuomo, 1988; Zenick, 1983).

수은 폭로로 인하여 야기되는 중요한 또다른 문제중의 하나는 수은이 태반을 쉽게 통과하기 때문에 태자에 많은 양의 수은이 축적되어 성염색체 분열을 저해하여 유전물질에 이상을 일으키고 태자에 영향을 주어 뇌기능마비, 기형아 출산, 사산 등이 초래된다는 사실이다(Amin-Zaki *et al.*, 1979; Kato, 1974; Kelman *et al.*, 1982). 더욱이 모체가 수은에 폭로되면 태자는 수은에 대한 "Sink" 역할을 하기 때문에 동일한 양의 수은에 임신된 백서와 임신되지 않은 백서가 폭로되었을 경우, 임신된 백서에서 수은중독증상이 경미하다고 보고되었다(Curle *et al.*, 1987). 따라서 수은에 폭로된 경우 임신부에게는 중독증상이 나타나지 않고 후에 태자가 수은중독되어 사산 및 기형아 출산의 위험성이 내포되어 있음을 알 수 있다(Fuyuta *et al.*, 1978; Khera, 1973; Pinto-Machado, 1985; Tsuchiya *et al.*, 1984). 그러나 현재까지의 연구는 임신과 관계없는 경우가 대부분이었고, 임신시 수은에 폭로되었을 때 수은으로 인한 모체와 태자의 수은중독에 대한 연구는 미비하여서 임신시 수은에 폭로되었을 경우의 대처방안 마련에 기초가 될 수 있는 연구자료가 매우 부족하다.

본 연구에서는 임신된 백서의 기관형성기간 중에 염화메틸수은을 단계별 농도로 경구로 투여했을 때, 모체와 태자의 장기에 축적된 수은농도를 분석하여

각 장기에 축적되는 수은농도의 증가현상을 관찰하고, 장기에 축적된 수은농도를 모체와 태자간에 비교함으로써 임신시 수은폭로로 인해 태자에 축적되는 수은농도에 대한 구체적인 자료를 제공하여 임신시 수은폭로에 대한 대책을 마련할 수 있는 기초자료를 제공코자 하는데 목적을 두었다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물은 Fisher-433 백서로서 6~7주령 되었을 때 공급받아 실험실에 적응시키면서 9~10주령 되던 암수 각 1마리씩 교배시키어 사용하였고(Rao and Boorman, 1990). 투여 약제는 염화메틸수은(CH₃HgCl, Junsei Chemical Co.)을 생리식염수에 용해하여 사용하였다. 사육실 환경은 온도 20~25°C, 습도 50~60% 범위를 유지시켰고, 光 週期는 12시간 : 12시간의 비율로 인공조명(점등 : 오전 8시, 소등 : 오후 8시)을 적용하였으며, 실험기간 동안 급여사료는 실험동물용 펠렛 사료(제일제당)을 무제한 급여하였고, 음료로는 수돗물을 사용하여 자유로이 섭취케 하였다.

2. 실험설계

암수교배는 오전 9~10시 사이에 발정전기로 확인된 암컷을 선택하여 오후 6~7시에 수컷과 한쌍씩 합방시키고, 다음날 아침에 자궁 백서의 질내에서 정자가 발견되면 임신 0일로 간주하여 실험에 이용하였다(Fig. 1 참조). 약제투여는 기관형성 기간인 임신 7일에 경구로 투여하였고, 분말 전날인 임신 20일에 어미를 도살하여 분석재료를 채취하였다(Doull *et al.*, 1985; Hayes, 1990).

3. 실험군 배정

메틸수은 독성실험의 동물실험군 배정은 Table 1에서 보는 바와 같이 대조군과 3개의 투여군으로 설정하여 일정한 순서를 정해놓고, 임신 0일로 판

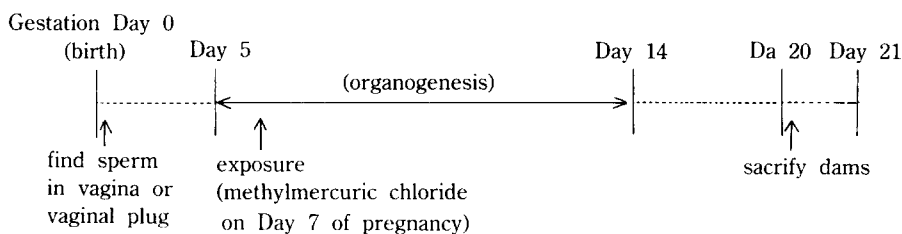


Fig. 1. Schematic diagram depicting the experimental procedure.

Table 1. Experimental design with pregnant rats orally administered methylmercuric chloride (MMC)

Group	No. of rats	Dosage of MMC* (mg/kg body wt.)	Route
Control	30	0.5 ml Saline	oral
MMC10	30	10	oral
MMC20	30	20	oral
MMC30	30	30	oral
Total	120		

*MMC : Methylmercuric chloride.

명된 백서를 무작위로 선출하여 순서에 따라 차례대로 각 실험군에 30마리씩 총 120마리를 배정하여 실험을 실시하였다.

4. 수은함량 분석

시료는 모체와 태자에서 적출한 후 플라스틱 병에 넣어 냉동실에 보관하였고, 기기분석에 적합한 시료로 만들기 위하여 환류냉각기가 부착된 삼각플라스크(COD用)에 시료, 황산, 질산, 그리고 6% 과망간산 칼륨(KMnO₄)을 넣은 다음 120~150℃의 sand bath위에서 갑자기 끓는 것을 피하면서 가열하였다. 과망간산 칼륨(KMnO₄)의 붉은색이 없어지면 액온을 60℃ 이하로 냉각시킨 후, 6% 과망간산 칼륨을 첨가하여 다시 가열하였는데, 가열해도 과망간산 칼륨의 붉은색이 없어지지 않을 때까지 반복함으로써 유기물이 완전히 제거되었는지를 확인하였다. 이렇게 전처리가 완료된 용액은 40℃로 냉각시킨 후, 10% 염산히드록실아민(NH₂OH·HCl)용액을 1~2방울 떨어뜨려 잉여 과망간산 칼륨(KMnO₄)을 분해시키고 일정용량(250 ml)으로 만들었고, 이 용액에서 일정용량(100 ml)을 취하여 10% 염화주석(SnCl₂)으로 환원기화시키면서 Flameless A.A.S.(Atomic Absor-

ption Spectrometer, HG-1 Hiranuma Mercury Analyzer)로 253.7 nm에서 모체와 태자의 장기에 축적된 수은을 측정하였다(김, 1982).

5. 통계학적 분석

각 분석방법에 의하여 수집된 자료들은 SAS(Statistical Analysis System)통계 프로그램을 이용하여 그룹간의 차이는 GLM(General Linear Model)분석을 실시한 후 유의하게($p < 0.01$) 나타난 Table에 대해 Tukey test를 실시하여 그룹간 차이의 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$)를 관찰하였고, 수은 투여용량에 따른 변화에 대해서는 회귀방정식과 결정계수(r^2)를 구하였다.

III. 실험결과

1. 모체의 각 장기에 축적된 수은농도

임신 7일에 염화메틸수은 10, 20, 30 mg/kg을 경구투여한 후 임신 20일에 관찰하였을 때 대조군과 투여군에서 나타난 모체의 각 장기에 축적된 수은농도는 Table 2와 같이 나타났고, 메틸수은 투여량을 증가함에 따라 이들 각 장기에 축적되는 수은량의 변화를 나타내는 회귀방정식은 Fig. 2와 같았다.

염화메틸수은 10, 20 mg/kg을 경구투여하였을 때 모체의 장기에 축적된 수은농도는 **腎臟**에서 가장 높게 나타났고, 그 다음은 **脾臟**, **血液**, **肝臟**, **腦** 등의 순서로 나타났으나, 염화메틸수은 30 mg/kg을 경구투여 하였을 때에는 **腎臟**에서 가장 높게 나타났고, 그 다음은 **血液**, **脾臟**, **肝臟**, **腦** 등의 순서로 나타났다.

염화메틸수은 경구투여량은 10, 20, 30 mg/kg 증가함에 따라 모체의 각 장기에 축적된 수은농도의 증가되는 경향을 나타내는 회귀방정식의 기울기는 **腎臟**이 3.62($r^2 = 0.941$)로 가장 크게 나타났고, **血液**이 2.75($r^2 = 0.970$), **脾臟**이 2.49($r^2 = 0.995$), **肝臟**이

Table 2. The mercury concentration in maternal organs given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation (Unit : mg/wet kg, Mean \pm S.D.)

	Control	MMC10	MMC20	MMC30
Kidney	0.07 \pm 0.009	73.51 \pm 7.009	93.10 \pm 9.848	114.10 \pm 9.767
Blood	0.05 \pm 0.015	12.11 \pm 3.030	39.55 \pm 6.320	82.67 \pm 6.805
Spleen	0.28 \pm 0.028	21.88 \pm 2.681	44.21 \pm 6.007	75.85 \pm 4.884
Liver	0.01 \pm 0.005	3.54 \pm 0.643	18.74 \pm 4.801	32.48 \pm 4.895
Brain	0.02 \pm 0.015	2.29 \pm 0.317	5.68 \pm 0.737	9.83 \pm 0.201

MMC10, MMC20 and MMC30 : 10, 20 and 30 mg/kg methylmercuric chloride.

1.13($r^2=0.974$), 腦가 0.33($r^2=0.992$) 등의 순서로 나타났다. 따라서 메틸수은 투여량을 증가함에 따라 모체의 장기에서 축적된 수은농도의 증가속도는 腎臟, 血液, 脾臟, 肝臟, 腦 등의 순서이었다(Fig. 2).

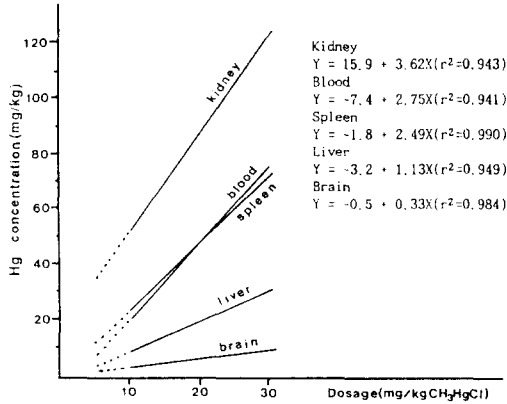


Fig. 2. Increasing amount of mercury in maternal organs given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation.

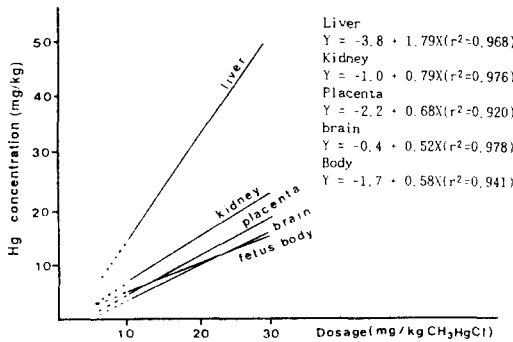


Fig. 3. Increasing amount of mercury in placenta and fetal organs given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation.

2. 태자의 각 장기와 태반에 축적된 수은농도

임신 7일에 염화메틸수은은 10, 20, 30 mg/kg을 경구투여한 후 임신 20일에 관찰하였을 때 대조군과 투여군에서 나타난 태자의 장기와 태반에 축적된 수은농도가 Table 3과 같이 나타났고, 염화메틸수은의 투여량을 증가함에 따라 이들 기관에 축적되는 수은량의 증가속도를 나타내는 회귀방정식이 Fig. 3과 같았다.

염화메틸수은을 경구투여하였을 때 태반에 축적되는 수은농도가 모든 투여군에서 항상 태자체내보다 높았고, 축적된 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기도 태반이 0.68($r^2=0.959$), 태자체내가 0.58($r^2=0.970$)로서 태반이 태자체내보다 높게 나타났다.

태자의 장기에 축적되는 수은농도는 모든 투여군에서 肝臟, 腎臟, 腦 등의 순서로 나타났고, 축적된 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기는 肝臟이 1.79($r^2=0.984$)로 가장 높았고, 腎臟이 0.79($r^2=0.988$), 腦가 0.52($r^2=0.989$) 등의 순서로 나타났다.

3. 모체와 태자 장기에 축적된 수은농도의 비교

임신 7일에 염화메틸수은 10, 20, 30 mg/kg을 경구투여한 후 임신 20일에 관찰하였을 때 대조군과 투여군에서 나타난 장기에 축적된 수은농도에 대한 모체와 태자간의 비교에서 Fig. 4와 같이 腎臟에서는 모체가 태자에 비해 수은농도가 높았지만 Fig. 5와 6에서 보는 바와 같이 肝臟과 腦에서는 태자가 모체보다 수은농도가 높았다.

腎臟에 축적된 수은농도의 모체/태자 비율은 염화메틸수은을 10, 20, 30 mg/kg 경구투여시 각각 14.9, 6.6, 4.8로 나타났다. 따라서 태자의 腎臟에 비해 모체의 腎臟에서 수은농도가 14.9~4.8배 높게 나타났다으며, 염화메틸수은 투여량이 증가됨에 따라 이들의 비율은 감소하는 경향을 보였다(Fig. 4). 이것을 메틸수은 투여량을 증가함에 따라 장기에 축

Table 3. The mercury concentration in fetal organs and placenta given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation (Unit : mg/wet kg, Mean±S.D.)

	Control	MMC10	MMC20	MMC30
Fetus All body	0.05±0.005	1.94±0.265	8.90±0.533	17.11±1.374
Liver	0.17±0.025	8.96±1.640	30.49±3.291	52.65±3.396
Kidney	0.43±0.213	4.92±0.508	14.05±1.733	23.56±2.527
Brain	0.19±0.035	3.52±0.461	10.95±1.016	15.00±1.377
Placenta	0.01±0.003	2.62±0.278	9.01±0.676	20.57±2.430

MMC10, MMC20 and MMC30: 10, 20 and 30 mg/kg methylmercuric chloride.

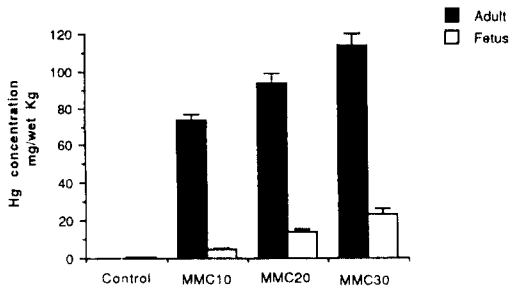


Fig. 4. Comparison of the mercury concentration in maternal and fetal kidney given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation.

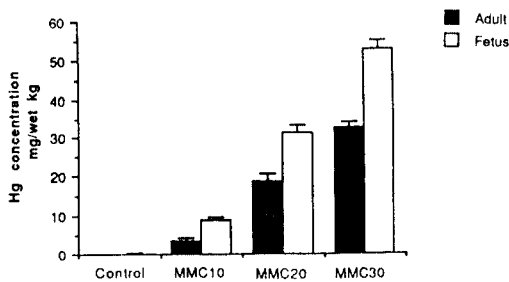


Fig. 5. Comparison of the mercury concentration in maternal and fetal liver given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation.

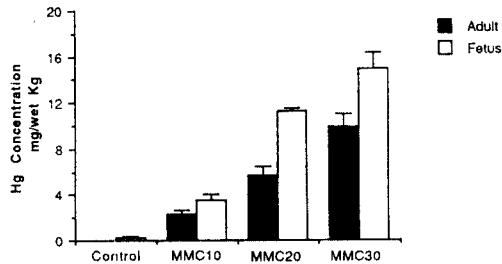


Fig. 6. Comparison of the mercury concentration in maternal and fetal brain given orally methylmercuric chloride on day 7 of gestation.

적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식에서 기울기가 모체의 腎臟은 3.62인 반면에 태자의 腎臟은 0.79이기 때문인 것으로 생각된다.

肝臟에 축적된 수은농도의 태자/모체 비율은 염화메틸수은을 10, 20, 30 mg/kg 경구투여시 각각 2.5, 1.6, 1.6으로 나타났다. 따라서 모체의 肝臟에 비해 태자의 肝臟에서 수은농도가 2.5~1.6배 높게 나타났으며, 메틸수은 투여량이 증가됨에 따라 이들의 비율은 감소하는 경향을 보였다(Fig. 5). 이것은 메

틸수은 투여량을 증가함에 따라 장기에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식에서 기울기가 태자의 肝臟은 1.79인 반면에 모체의 肝臟은 1.13이기 때문인 것으로 생각된다.

또한 腦에 축적된 수은농도의 태자/모체 비율은 염화메틸수은을 10, 20, 30 mg/kg 경구투여시 각각 1.5, 1.9, 1.5로 나타났다. 따라서 모체의 腦에 비해 태자의 腦에서 수은농도가 1.9~1.5배 높게 나타났으며, 투여한 메틸수은량을 증가하여도 이 비율은 변하지 않고 비슷하게 나타났다(Fig. 6). 뇌에 축적되는 수은농도의 모체와 태자의 차이는 메틸수은 투여량을 증가함에 따라 장기에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식에서 기울기가 태자의 腦는 0.52인 반면에 모체의 腦는 0.33이기 때문인 것으로 생각되며, 특히 투여된 염화메틸수은량에 관계없이 태자가 모체보다 일정한 비율로 높게 나타난다는 것은 낮은 농도로 메틸수은이 모체에 폭로되어도 태자의 뇌에는 많은 양의 수은이 축적될 수 있음을 나타낸 것이라고 생각된다.

IV. 고 찰

임신한 사람에게 메틸수은이 폭로되면 모체보다 태아에게서 더 크게 수은중독증상이 나타난다고 보고된 후(Matsumoto *et al.*, 1965), Bakir *et al.*(1973)은 역학조사를 통하여, Amin-Zaki *et al.*(1979)은 통계자료분석을 통하여 이를 증명하였고, 많은 연구에서 동물실험을 통하여 이와 비슷한 결과들을 보고하였다(Amin-Zaki *et al.*, 1979; Michael and David, 1980). Magos *et al.*(1985)은 체내에 침투된 ^{203}Hg 농도의 생물학적 반감기가 임신여부에 의해서 차이를 나타내지 않았다고 보고하였고, Michael and David(1980)는 임신한 백서의 혈액, 신장, 간장, 뇌 등에 축적된 수은농도가 임신하지 않은 백서 각 장기에 축적된 수은농도의 0.44~0.61배로 보고하였다. 모체보다 태자에 더 많은 양의 수은이 축적되는 이유에 대한 많은 연구에서 수은이 태반을 쉽게 통과하기 때문이라고 보고하였고(Tsuchiya *et al.*, 1984), Reynolds and Pitkin(1975)은 메틸수은이 모체에서 태자로 이행되는 양이 태자에게 모체로 배설되는 양보다 많기 때문이라고 보고하였으며, Null *et al.*(1973)은 임신했을 때 메틸수은에 폭로되면 태자가 "Sink" 역할을 하기 때문에 태자의 장기에 축적되는 수은 양이 모체의 장기에 축적되는 양보다 많다고 보고하였다.

본 실험에서 염화메틸수은을 임신 7일에 투여한

후 임신 20일에 관찰하였을 때 태자의 체내에 축적된 수은농도의 축적 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기는 $1.13(r^2=0.949)$ 이었다. 이것은 메틸수은 투여량이 증가함에 따라 태반을 통과하는 수은량이 증가한다는 기존연구 결과와 일치하였다. 특히 본 실험에서 메틸수은 투여량을 10, 20, 30 mg/kg으로 증가시키기에 따라 태반에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식 기울기는 $0.68(r^2=0.920)$ 이어서 태반에 축적되는 수은농도가 태자의 체내에 축적된 수은농도보다 높았다는 것을 알 수 있다 (Fig. 3). Wannag(1976)는 백서에, Kelman *et al.*(1982)은 swine에 임신중 메틸수은을 투여했을 때 모두 태반에 축적된 수은농도가 태자의 체내에 축적된 수은농도보다 유의하게 높았다($p<0.01$)고 보고한 기존연구 결과들과 일치하고 있다. 태반은 모체에 있는 영양소를 태자에게 보내주어 태자의 신진대사를 돕고, 항상성을 유지시키며 유입된 유해 화학물질에 대해서는 생체변환작용(biotransformation)을 하지만(MacDonald, 1989), 수은의 경우는 변화되지 않고 폭로된 유기수은과 무기수은이 그 형태로 태반에 축적되는데(Kuhnert *et al.*, 1981), 원숭이는 hemochorial placenta에 수은이 축적되고(Reynolds and Pitkin, 1975), 백서, 생쥐, 햄스터는 yolk sac 또는 hemochoridal placenta에 수은이 축적되며(Murkami, 1971), 고양이는 endotheliochorial placenta에 수은이 축적된다고 하였는데(Khera, 1973), Aschner and Clarkson(1987)은 임신시에 태자는 많은 아미노산을 필요로 하기 때문에 많은 아미노산을 태반을 통과시키면서 수은과 결합된 아미노산도 다량 통과시키기 때문에 많은 양의 수은이 태자로 이행된다는 보고하였다.

肝臟은 heparin과 섬유소원 등을 혈액안으로 내분비하는 혼합선으로서 탄수화물과 지방질의 중간대사과정을 수행하고 단백질을 합성하여 많은 비타민, 효소, 호르몬, 항혈인자를 저장하고 담즙을 담관계(bile duct system)를 통하여 십이지장으로 내보내는 기관으로서 각종 유독물질이 들어오면 세망내피계(RES)에서 해독하여 밖으로 배출하기도 하는데 수은이 들어오면 glutathione과 결합하여 담낭으로 내려가면서 독성을 나타낸다(Ronald, 1972). 肝臟은 腎臟 다음으로 많은 양의 수은이 축적된다는 보고(Berlin *et al.*, 1975)와 腎臟, 脾臟 다음으로 수은이 축적된다는 보고(李, 1989)가 있으며, 이로 인하여 체중도 감소된다고 보고되었다(李, 1989; Ronald, 1972). 또한 Null *et al.*(1973), Yang *et al.*(1972) 그리고 Wannag(1976)은 임신된 백서에 메틸수은을

폭로시켰을 때 태자의 肝臟에 축적된 수은농도가 모체의 간장에서 보다 2.0~2.6배 높다고 보고하였다.

본 실험결과에서 肝臟에 축적된 수은농도는 염화메틸수은 투여량이 10, 20, 30 mg/kg으로 증가시키기에 따라 모체에서 3.54 ± 0.64 mg/wet kg, 18.74 ± 4.80 mg/wet kg, 32.48 ± 4.90 mg/wet kg으로 腎臟, 脾臟 다음 순서의 양으로 축적되어 李(1989)의 결과와 일치하였다. 수은 투여량을 증가하였을 때 간장에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기는 모체에서 $1.13(r^2=0.949)$ 이었는데 반하여 태자에서는 $1.79(r^2=0.968)$ 로 크게 나타났다. 따라서 간장에 축적된 수은농도는 모체에 비해 태자가 1.6~2.5배 높았는데 이것은 기존연구들의 보고(Null *et al.*, 1973; Yang *et al.*, 1972)와 비슷한 범위였다. 태자의 간장이 조혈작용을 위해 다른 장기보다 먼저 발달하여 태반을 통하여 모체의 혈액을 가장 많이 받으므로 모체의 혈액에 포함되어 있던 수은이 일차적으로 태자의 간장에 축적되어서 태자에 수은이 높게 나타난다고 생각된다.

腎臟은 혈액을 여과하여 신체 신진대사의 최종산물을 尿의 형태로 배설하며 세포외액중의 전해질 농도를 조절하는 기관이기 때문에 수은에 폭로되면 각 기관에서 배설된 수은이 최종적으로 腎臟에 축적되므로 수은이 가장 많이 축적되는 장기인데(朴과 車, 1984; 李, 1989; Berlin *et al.*, 1975), 본 실험중 메틸수은 독성실험 결과에서 腎臟에 축적된 수은농도가 모체의 장기중에서 가장 많이 축적된 것으로 나타나서 기존 연구결과와 일치하였다. 그런데 Null *et al.*(1973), Yang *et al.*(1972) 그리고 Wannag(1976)들이 임신 백서에 메틸수은을 폭로시켰을 때 태자의 신장에 축적되는 수은농도에 비해 모체의 신장에 축적되는 수은이 13~23배 높다고 보고하였고, King *et al.*(1976)은 모체가 태자보다 5배 더 많이 축적된다고 보고하는 등 많은 연구결과에서도 모체의 신장에 축적되는 수은농도가 태자의 신장에서 보다 매우 높다고 보고하였다. 본 실험에서도 염화메틸수은을 10, 20, 30 mg/kg 투여함에 따라 신장에 축적되는 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기가 모체에서는 $3.62(r^2=0.943)$ 이었는데 반해 태자에서는 $0.76(r^2=0.976)$ 으로 나타나서 신장에 축적된 수은농도는 모체가 태자에서 보다 4.8~14.9배 높은 것으로 나타났으며 이것은 기존연구의 결과와 비슷하였다. King *et al.*(1976)과 Baerlocher *et al.*(1971)은 태자의 신장이 미숙하여 모체의 세뇨관(tubular)에서 보다 태자의 세뇨관에서 중성 아미노산을 적게

채취하기 때문에 태자의 신장에서 보다 모체의 신장에 더 많은 수은이 축적된다고 설명하였다. 따라서 모체 신장에서 생화학적 반응에 의하여 유기수은이 무기수은으로 변하여 뇨로 배설되지만 세뇨관에서 거의 모두 재흡수하기 때문에 수은이 모체의 신장에 높은 농도로 축적된다(Cikrt and Heller, 1980). 그러나 태자의 신장은 다른 장기보다 늦게 생성되기 시작할 뿐만 아니라 임신기간중에 기능을 발휘하지 않으므로 수은이 낮은 농도로 축적된다고 생각된다.

腦는 메틸수은이 다른 중금속에 비해 쉽게 축적되는 장기이기 때문에 메틸수은에 의한 신경계 독성은 중요한 연구대상이 되어왔다. 메틸수은이 뇌에 쉽게 축적되는 기전에 대해서 처음에는 메틸수은이 혈액중에 있는 아미노산, 펩티드, 단백질 등과 같은 물질과 결합하여 이동하기 때문인 것으로 막연히 설명하였다(Kuhnert *et al.*, 1981; Suzuki *et al.*, 1971). 유기수은을 추출하기 위해서는 지용성 화합물을 사용해야 하며 메틸수은을 투여한 동물에 sodium selenite를 투여하면 bis-dimethyl mercury selenide가 형성되는데 이 화합물이 지용성이라는 보고(Magos *et al.*, 1985)를 바탕으로 유기수은이 체내에서 지용성인 화합물을 형성하기 때문에 뇌 관문(blood-brain barrier)를 수동적 확산(passive diffusion)에 의하여 쉽게 통과할 수 있다고 설명하였다(Magos *et al.*, 1985). 그러나 미국 환경청(USEPA, 1983)에서는 유기수은이 수용성이면서 SH기를 함유하고 있는 아미노산 또는 펩티드 등의 물질과도 결합한다고 보고했고 메틸수은 양이온(CH_3Hg^+)이 SH기와 매우 강한 화학결합을 한다고 보고함으로써 SH기를 함유하고 있는 화합물을 투여하면 장기에 축적되는 수은농도를 감소시킬 수 있다고 하였다(Fair *et al.*, 1986; Hirayama, 1985). 그런데 다른 장기에 축적되는 수은농도는 감소하였지만 뇌에 축적되는 수은농도는 오히려 증가하는 것으로 나타났는데 이것을 뇌 관문 내피 리간드(blood-brain barrier endothelium ligands)에 유기수은이 결합되어 수은이 쉽게 통과하기 때문이라고 설명하였다(Aschner and Clarkson, 1987; King *et al.*, 1976; Thomas and Smith, 1982). Null *et al.* (1973)은 동물에 폭로된 수은에 대한 아미노산의 영향에 대한 실험에서 L-cysteine은 메틸수은이 뇌에 축적되는 것을 증가시키는 반면에(stimulatory effect) L-leucine은 메틸수은이 뇌에 축적되는 것을 억제시킨다(inhibitory effect)고 설명하면서 이런 현상은 태자의 腦에 대해서도 비슷하게 나타났다고 보고하였는데, Hirayama(1980, 1985)는 유기수은이

L-cysteine과 아미노산 복합체(L-cysteine-MeHg complex)를 형성하여 운반체(carrier molecular)와 쉽게 결합할 수 있기 때문에 뇌 관문을 쉽게 통과할 수 있다고 설명하면서 SH기가 없는 L-leucine을 투여했을 때 뇌에 수은이 축적되는 것이 억제된 이유는 운반체(carrier molecular)에 아미노산 복합체(L-cysteine-MeHg complex)가 결합할 때 L-leucine이 경쟁적으로 결합을 하기 때문이라고 설명하면서 중성 아미노산들이 수은이 뇌 축적을 억제할 것이라고 보고하였다.

본 실험에서 염화메틸수은 투여량을 10, 20, 30 mg/kg 증가시킴에 따라 뇌에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기는 모체에서 $0.33(r^2=0.984)$ 이었는데 반해 태자에서는 $0.52(r^2=0.978)$ 로 나타남으로서 뇌에 축적된 수은농도가 모체에서 보다 태자에서 1.5~1.9배 높았다. King *et al.*(1976)은 모체의 뇌에 비해 태자의 뇌에서 3.4배 높게 나타났다고 보고하였으며, Wannag(1976)는 메틸수은을 투여한 후 24시간이 지났을 때는 태자의 뇌에 축적된 수은농도가 모체에 비해서 4~5배 높았으나 24일 지난 후에는 태자의 뇌에 축적된 수은농도가 모체에서 보다 1.4배, Null *et al.*(1973)은 2배 높았다고 보고하여 본 실험결과와 비슷한 범위로 모체에서 보다 태자의 뇌에서 높은 농도로 수은이 축적되고 있음을 보여주었다. 특히 Inouye *et al.*(1976)은 메틸수은에 폭로된 후 시간이 경과됨에 따라 뇌에 축적되는 수은농도가 높아지는 이유에 대해 the saturated system(Bhatnagar *et al.*, 1982)에 의해서 제거되는 수은보다 뇌로 들어오는 수은의 양이 많기 때문이라고 설명한 보고를 고려해 볼 때 태자의 뇌에서는 the saturated system에 의한 수은제거 기능이 모체에 비해 활발하지 않다고 생각된다.

脾臟은 백혈구를 생성하고 노폐한 적혈구를 파괴시키며 식세포(phagocytic)기능과 면역기능을 수행하는 기관으로서(Houssay, 1955), Ronald(1972)는 비장이 수은에 폭로되면 Malpighian소체가 위축되고 임파구가 감소되며 hemosiderin이 lifforal조직에 가득차기 때문에 비대해 진다고 보고하였으며, Lee(1989)는 생쥐에 메틸수은을 폭로시켰을 때 2주까지는 腎臟 다음순으로 수은이 축적되었으나 5주째에서는 비장이 가장 높은 농도로 수은이 축적되었다고 보고하였다.

본 실험에서 염화메틸수은 투여량을 증가함에 따라 수은농도가 비장에 축적되는 수은농도의 증가를 나타내는 회귀방정식의 기울기가 $2.49(r^2=0.990)$ 이

어서 腎臟 다음 순서로 높게 나타났는데 이것은 Lee (1989)의 결과와 일치함을 보여주었다. 그런데 실험에서 血液중에 나타난 수은농도는 염화메틸수은 투여량을 증가시키에 따라 나타난 축적된 수은농도에 대한 회귀방정식의 기울기가 $2.75(r^2=0.941)$ 로 나타나서 비장과 혈액에 축적되는 경향이 비슷하였다 (Fig. 3). 이것은 비장이 혈액중에 있는 노폐한 적혈구를 파괴하는 기능을 가지고 있다는 사실과 혈액중에서 메틸수은이 적혈구와 결합하고 있다는 보고 (Wannag, 1976)을 고려할 때 혈액중의 수은농도 변화와 비장의 수은농도 변화는 밀접한 관계를 가지고 있다고 생각된다.

또한 血液중의 수은농도 측정은 수은에 폭로되었을 때 중요한 지표로 이용되고 있는데, Thomas *et al.*(1982)는 무게(kg)당 $18\sim 20\ \mu\text{g}$ 수은이 함유되어 있는 물고기를 섭취하였을 때 혈액중 반감기가 7.6 시간이고, 혈액중 최고 수은농도는 $60\ \text{ng/ml}$ 였다고 보고하였으며, Michael and David(1980)는 페루에서 평균 6.2명의 가족에서 평균 10.1 kg의 바닷고기를 섭취하였을 때 혈중 메틸수은농도가 $11\sim 275\ \text{ng/ml}$, 평균 $82\ \text{ng/ml}$ 이었고, 평균 6.4명으로 되어있는 대조군의 집에서 1.9 kg의 바닷고기를 섭취하였을 때 혈중 메틸수은농도가 $3.3\sim 25.1\ \text{ng/ml}$, 평균농도 $9.9\ \text{ng/ml}$ 였다고 보고하였다. 또한 Erick *et al.*(1977)은 원숭이에 $0.12\sim 0.21\ \text{mg/kg}$ 의 수은을 매일 투여했을 때 처음에는 혈중 수은농도가 증가하다가 나중에는 $2.0\sim 2.5\ \text{ppm}$ 에서 일정하게 되었다고 보고하였고, Wannag(1976)는 메틸수은 투여 후 24시간에는 태자의 혈액 수은농도는 모체의 혈액 수은농도의 65%로 나타났으나 14일 후에는 태자의 혈액 수은농도와 모체의 혈액 수은농도가 동일하게 나타났다고 보고하였다.

V. 결 론

본 연구는 임신 7일된 백서에게 염화메틸수은을 $10\ \text{mg/kg}$, $20\ \text{mg/kg}$, 그리고 $30\ \text{mg/kg}$ 경구투여했을 때 모체와 태자의 각 장기에 축적되는 수은농도의 분포를 관찰하고, 동일 장기에 대해 모체와 태자의 축적된 수은농도를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 모체의 장기에 축적된 수은농도는 신장에서 가장 높게 나타났고, 그 다음은 혈액, 비장, 간장, 뇌 등의 순서로 나타났다.
- 2) 투여량을 증가함에 따라 모체의 각 장기에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방

정식의 기울기는 다음과 같았다.

신장 $3.62(r^2=0.943)$ 혈액 $2.75(r^2=0.941)$
 비장 $2.49(r^2=0.990)$ 간장 $1.13(r^2=0.949)$
 뇌 $0.33(r^2=0.984)$

3) 태자의 장기와 태반에 축적된 수은농도는 간장에서 가장 높았고, 그 다음은 신장, 태반, 뇌 등의 순서로 나타났다.

4) 투여량을 증가함에 따라 태자의 각 장기와 태반에 축적되는 수은농도의 증가속도를 나타내는 회귀방정식의 기울기는 다음과 같았다.

간 장 $1.79(r^2=0.968)$ 신장 $0.79(r^2=0.976)$
 태 반 $0.68(r^2=0.920)$ 뇌 $0.52(r^2=0.978)$
 태자체내 $0.58(r^2=0.941)$

5) 신장에 축적된 수은농도는 모체가 태자에 비해 $4.8\sim 14.9$ 배 높게 나타났다.

6) 간장과 뇌에 축적된 수은농도는 모체에 비해 태자가 각각 $1.6\sim 2.5$ 배와 $1.5\sim 1.9$ 배 높게 나타났다. 결론적으로 본 연구를 통하여 임신된 백서에 염화메틸수은이 폭로되면 수은이 태반을 쉽게 통과하여 태자에 높은 농도로 축적되며, 특히 태자의 간장과 뇌에 축적되는 수은농도는 모체에 비하여 매우 높게 나타났음이 증명되었다.

참고문헌

- 김종택 : 환경오염 공정시험법 해설(수질분야). 신광출판사, pp. 89-94, 1982.
- 박재순, 차철환 : 마늘이 백서의 수은중독에 미치는 영향에 관한 연구. 고려의대논문집, **21**(3), 1984.
- 이진현 : 자용마우스 장기내 Hg축적에 미치는 Se와 마늘의 영향에 관한 연구. 한국환경위생학회지 **14**(1), 121-133, 1989.
- Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., Elhassani, L. S., Clarkson, T. W., Greenwood, M. R. and Doherty, R. A. : Prenatal Methylmercury Poisoning : Clinical Observations Over Five Years. *Am. J. Dis. Child.* **133**, 172-177, 1979.
- Annau, Z. and Cuomo, V. : Mechanisms of Neurotoxicity and Their Relationship to Behavioral Changes. *Toxicology*, **49**, 219-225, 1988.
- Aschner, M. and Clarkson, T. W. : Mercury 203 Distribution in Pregnant and Nonpregnant Rats Following Systemic Infusions with Thio-Containing Amino Acids. *Teratology*, **36**, 321-328, 1987.
- Baerlocher, K. E., Scriver, C. R. and Moyhuddin, F. : The Ontogeny of Amino Acid Transport in Rat

- Kidney. I. Effect on Distribution Ratios and Intracellular Metabolism of Proline and Glycine. *Biochem. Biophys. Acta.*, **249**, 353-364, 1971.
- Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murthada, M., Khalidi, A., Al-Rawi, N. Y., Tikriti, S., Dhahrir, H. I., Clarkson, T. W., Smith, J. C. and Doherty, R. A. : Methylmercury Poisoning in Iraq. *Science*, **181**, 230-242, 1973.
- Berlin, M., Carlson, J. and Norseth, T. : Dose-Dependence of Methylmercury Metabolism : A Study of Distribution, Biotransformation and Excretion in the Squirrel Monkey. *Arch. Environ. Health*, **25**, 77-91, 1975.
- Bhatnagar, M. K., Vrablic, O. E. and Yamashiro, S. : Ultrastructural Alterations of the Liver of Penkin Ducts Fed Methylmercury Containing Diets. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 981-1003, 1982.
- Cikrt, M. and Heller, J. : Renal Tubular Handling of $^{203}\text{Hg}^{2+}$ in the Dog : A Microinjection Study. *Environ. Res.*, **21**, 308-313, 1980.
- Curle, D. C., Ray, M. and Persaud, T. V. N. : *In vivo* Evaluation of Teratogenesis and Cytogenetic Changes Following Methylmercuric Chloride Treatment. *The Anatomical Record*, **219**, 286-295, 1987.
- Doull, J., Curtis, D. Kleassen and Mary O. Andur : Toxicology : The Basic Science of Poisons, Third eds., 1985.
- Erick, L., Karle, N. M. and Cheng, M. S. : Chronic Methylmercury Exposure in the Monkey (Macaca Mulatta). *Arch. Environ. Health*, May/June, 1977.
- Fair, P. H., Balthrop, J. E., Wade, J. L. and Braddon-Galloway, S. : Toxicity, Distribution and Elimination of Thiol Complexes of Methylmercury after Intracerebral Injection. *J. Tox. Envir. Health*, **19**, 219-233, 1986.
- Fuyuta, M., Fujimoto, T. and Hirata, S. : Embryotoxic Effects of Methylmercuric Chloride Administered to Mice and Rats During Organogenesis. *Teratology*, **18**, 353-366, 1978.
- Hayes, A. W. : Principles and Methods of Toxicology, 2nd, 3rd eds., Raven Press, New York, 1990.
- Hirayama, K. : Effect of Amino Acids on Brain Uptake of Methylmercury. *Toxi. Appli. Pharm.*, **55**, 318-328, 1980.
- Hirayama, K. : Effects of Combined Administration of Thiol Compounds and Methyl Mercury Chloride on Mercury Distribution in Rats. *Biochem. Pharma.*, **34**(11), 2030-2032, 1985.
- Houssay, B. A. : Human Physiology, 2nd edition, McGraw-Hill, 44-47, 1955.
- Inouye, M., Kajiwara, Y. and Hirayama, K. : Dose and Sec Dependent Alterations in Mercury Distribution in Fetal Mice Following Methylmercury Exposure. *J. Toxi. Envi. Heal.*, **19**, 425-435, 1986.
- Inouye, M. : Differential Staining of Cartilage and Bone in Fetal Mouse Skeleton by Alcian Blue and Alizarin Red S. *Chng. Anom.*, **16**, 171-173, 1976.
- Kato, H. : Induction of Sister Chromatid Exchanges by Chemical Mutagens and Its Possible Relevance to DNA Repair. *Exptl. Cell Res.*, **85**, 239-247, 1974.
- Kelman, B. J., Walter, B. K. and Sasser, L. B. : Fetal Distribution of Mercury Following Introduction of Methylmercury into Procine Maternal Circulation. *J. Toxi. Envi. Health.*, **10**, 191-200, 1982.
- Khera, K. : Teratologic Effects of Methylmercury in the Cat : Note on the Use of this Species as a Model for Teratogenicity Studies. *Teratology*, **8**, 293, 1973.
- Khera, K. S. : Maternal Toxicity : A Possible Etiological Factor in Embryo-Fetal Death and Fetal Malformations of Rodent-Rabbit Species. *Teratology*, **31**, 129-153, 1985.
- King, R. B., Robkin, M. A. and Shepard, T. H. : Distribution of ^{203}Hg in Pregnant and Rats, *Teratology*, **13**, 275-280, 1976.
- Kuhnert, D. M., Kuhnert, B. R. and Erhard, P. : Comparison of Mercury Level in Maternal Blood, Fetal Cord Blood and Placental Tissues. *Am. J. Obstst. Gynecol.*, **139**(2), 209-213, 1981.
- MacDonald : Williams Obstetrics, 17th Edition, Grant Pritchard, 1989.
- Magos, L., Brown, A. W., Sparrow, S., Bailey, E., Snowden, R. T. and Skipp, W. R. : The Comparative Toxicology of Ethyl-and Methylmercury. *Arch. Toxicol.*, **57**, 260-267, 1985.
- Marsh, D. O., Clarkson, T. W., Cox, C., Myers, G. J., Amin-Zaki, L. and Al-Tikriti, S. : Fetal Methylmercury Poisoning. *Arch. Neurol.*, **44**, 1017-1022, 1987.
- Matsumoto, H., Koya, G. and Takeuchi, T. : Foetal Minamata Disease : A Neuropathological Study of Two Cases of Intrauterine Intoxication by a Methylmercury Compound. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **24**, 563-574, 1965.

- Michael, D. T. and David, O. M. : Methylmercury in Populations Eating Large Quantities of Marine Fish. *Arch. Environ. Health*, **35**(6), Nov./Doc., 1980.
- Murakami, U. : Embro Fetotoxic Effects of Some Organic Mercury Compounds. *Annu. Rep. Res Inst. Environ. Med.*, **18**, 33, 1971.
- Null, D. H., Gartside, P. S. and Wei, E. : Methylmercury Accumulation in Brain of Pregnant, Non-Pregnant and Fetal Rats. *Life Sci. II.*, **12**, 65-72, 1973.
- Pinto-Machado, J. : External Examination of Limb Positions in Near-Term Mouse Fetuses : An Experimental Study and Review of the Literature Published in Teratology. *Teratology*, **31**, 413-423, 1985.
- Rao, G. N. and Boorman, G. A. : Histology of the Fisher-344 Rats.
- Boorman, G. A., Eusits, S. L. and Elwell, M. R. : Pathology of the Fisher Rat Reference and Atlas, Academic Press. New York, 1990.
- Reynolds, W. A. and Pitkin, R. M. : Transplacental Passage of Methylmercury and Its Uptake by Primate Fetal Tissues. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, **148**, 523-526, 1975.
- Ronald, K. : A Model of Acute Methylmercury Intoxication in Rats. *Arch. Path.*, **93**, May, 1972.
- Rowland, I. R., Woodmansterne Road, Robinson, R. D. and Doherty, R. A. : Effects of Diet on Mercury Metabolism and Excretion in Mice Given Methylmercury : Role of Gut Flora. *Arch. Envi. Health*, **39**, 401-408, 1984.
- Rustam, H., Von Burg, R., Amin-Zaki, L. and Elhasani, S. : Evidence for a Neuromuscular Disorder in Methylmercury Poisoning. *Arch. Environ. Health*, **30**, 190-195, 1975.
- Suzuki, T., Miyama, T. and Katsunuma, H. : Comparison of Mercury Contents in Marernal Blood, Umbilical Cord Blood and Placental Tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **5**, 502, 1971.
- Thomas, D. J. and Smith, C. T. : Effects of Coadministered Low Molecular Weight Thiol Compounds on Short Term Distribution of Methylmercury in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **62**, 104-110, 1982.
- Tsuchiya, M., Mitani, K., Kodama, K. and Nakata, T. : Placental Transfer of Heavy Metals in Normal Pregant Japanes Women. *Arch. Envi. Health*, **39**, 11-17, 1984.
- UAEPA : Criteria Document for Mercury, United States Environmental Protection Agency, ECAO CIN-025, 1983.
- Wannag, A. : The Importance of Organ Blood Mercury when Comparing Foetal and Maternal Rat Organ Distribution of Mercury after Methylmercury Exposure. *Acta. Pharmacol. et Toxicol.*, **38**, 289-298, 1976.
- WHO : Methylmercury, Environmental Health Criteria 101, World Health Organization, Geneva, 1990.
- Wood, J. M. and Wang, H. K. : Microbial Resistance to Heavy Metals. *Environ. Sci. Tech.*, **17**, 82-90, 1983.
- Yang, M. G., Krawford, K. S., Garcia, J. D., Wang, J. H. C. and Lei, K. Y. : Deposition of Mercury in Fetal and Maternal Brain. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **141**, 1004-1007, 1972.