

실험적 납 중독견의 임상병리학적 및 조직병리학적 소견

장종식¹ · 이현범*

장수의과 병원, *경북대학교 수의과대학

Clinicopathological and Histopathological Findings of Experimental Lead Poisoning in Dogs

Jong-sik Jang¹, Hyun-beom Lee*

Jang's Animal Clinic, *College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

ABSTRACT : The purpose of present study was to determine the valuable laboratory tests for the differential diagnosis of lead poisoning in dogs. Sixteen mongrel dogs were divided into 2 experimental groups (A and B) and a control group (C). The A and B groups were administered orally 2 mg and 20 mg of lead per kilogram of body weight for 49 days, respectively. In addition to clinical observation, blood, urine and hair samples were collected on appointed day and examined for hematological changes, lead content of serum, whole blood and hair, and urinary δ -aminolevulinic acid concentrations. All dogs were necropsied on 49th day and examined for the lead content and histological changes of organs. The results obtained were summarized as follows: The group B showed digestive and nervous signs, and weight loss. The group A showed no significant hematological changes except polychromatophilia on the 7th day. But group B showed polychromatophilia as well as mild anemia and nucleated erythrocyte on the 7th and 35th day. Basophilic stippling erythrocytes were observed in some of the group B on the 14th day. The lead content of whole blood was increased significantly in both A and B groups on the 21th day. The urinary δ -aminolevulinic acid content was increased in both A and B groups on the 7th day. The hair lead content of A and B groups was increased significantly on the 49th and 21th day, respectively. The lead contents of organs including liver, kidney, spleen, muscle and bone were increased significantly in group B. Histopathologic changes were characterized by hemorrhages, necrosis and intranuclear inclusion body in the epithelial cells of convoluted tubules of kidney, cloudy swelling and degeneration and/or necrosis of liver, enlargement of Virchow-Robin space, and swelling of endothelial cells and hyperplasia of the pericytes of brain. From these results it may be concluded that examination of nucleated erythrocyte/polychromatophilia, urinary δ -aminolevulinic acid, and whole blood and hair lead contents is a reliable clinico-pathological diagnostic methods, and that examination of the Virchow-Robin space, endothelial cells and pericytes of brain as well as intranuclear inclusion body in the epithelial cells of convoluted tubules of kidney is valuable postmortem diagnostic methods for lead poisoning in dogs.

Key words : dog, lead poisoning, urinary δ -aminolevulinic acid, polychromatophilia, Virchow-Robin space

서 론

납(Pb)은 용광·세공하기가 쉬워서 B.C. 4,200여년 전부터 인류에 사용되어온 중금속이다⁴⁹. rat에서는 저농도의 Pb가 성장에 필요하다는 보고⁴⁹도 있으나 Pb

를 필수미량원소 라고 하기 위해서는 더욱 많은 연구가 이루어져야 하며 현재까지는 사람이나 동물의 건강에 유해한 축적성독물로 알려져 있다. 근년에는 인류사회가 고도로 도시화되고 기계화됨에 따라 환경에 오염된 Pb가 공중위생상 큰 문제가 되고 있다.

일찍이 B.C. 200년경 Nikander⁴⁹가 Pb취급 노동자에서 Pb중독이 발생하였다는 것을 보고한 이래 소, 말,

¹Corresponding author.

양, 돼지를 포함한 모든 가축에 있어서도 Pb중독의 발생이 보고되고 있다^{1-3,5,7,10,16,20,22,23,31,32,38,39}. 개의 Pb중독에 대해서는 1940년 Mitchell⁴⁰이 처음으로 보고한 이래 세계 여러 나라에서 보고되고 있으며, 특히 Africa, New Zealand, 영국에서 매우 흔한 질병으로 알려져 있다^{8,17,45,53,56}. 우리나라에 있어서도 근년 중금속의 환경오염에 대한 관심이 높아지고 있으나 아직까지 가축에 있어서 Pb중독의 자연발생에는 거의 보고가 없는 실정이다.

Pb중독의 일반적인 주요증상으로는 식욕감퇴, 구토, 복통, 설사 또는 변비와 같은 소화기증상과 과흥분, hysteria, 발작, 경련, 후궁반장, 지각과민, 맹안, 거동의 변화와 같은 신경증상이 알려져 있으며, 이외에 사람에서는 불임, 유산, Burtonian line, 통풍 및 고혈압 등도 보고되고 있다^{4,9,11,15,18,19,21,37,41,43,45,47,53,56}. 한편, Pb중독의 임상병리학적 소견으로서는 빈혈, 적혈구의 염기성반점형성, 유핵적혈구출현, 다염성적혈구증가증, 백혈구증가증, 단구감소증, 호산구감소증, 당뇨, 혈뇨 및 단백뇨 등이 보고되고 있다^{8,13,18,24,25,30,34,51,57-59}. 그러나 이러한 임상증상이나 대부분의 임상병리학적 소견은 distemper, 혈액병, 신장질병 및 소화기질병 등 여러 질병시에도 나타날 수 있는 소견이므로 Pb중독의 진단에서는 이들 질병과 감별할 수 있는 임상병리학적 소견이 밝혀져야 할 필요가 있다.

본 연구의 목적은 위와 같은 관점에서 개의 임상에서 Pb중독의 감별진단에 이용할 수 있는 실험실검사법을 제시하고자 하는데 있다.

재료 및 방법

실험동물

체중 3.5~5.3 kg, 연령 약 10~24 개월령의 건강한 잠종견을 구입하여 개체별로 금속제 cage에 수용하면서 fenbendazole (한국바이엘, 린탈)에 의한 구충 및 10일간의 적응사육을 실시한 다음 실험에 사용하였다. 전 실험기간동안 기초사료로서는 시판되고 있는 견용 고형사료(제일제당, 제로니퍼피)와 수도물만을 자유급식시켰다. 사료내 무기질함량 분석치는 calcium 11813.2 µg/g, phosphorus 10976.8 µg/g, zinc 81.3 µg/g, iron 385.6 µg/g 이었다.

실험동물의 처리

실험견 16두를 A군 4두(No.1~No.4), B군 8두(No.5~No.12), C군 4두(No.13~No.16)로 나누어 A군과 B군에는 Pb실량이 각각 체중 1 kg당 2 mg과 20 mg의

lead acetate (일본 Hayashi Co.)를 기초사료에 혼합하여 급여하였으며 C군에는 기초사료만을 급여하였다.

검사항목 및 방법

임상소견 : 실험사료급여 후 매일 임상증상을 관찰하는 한편 1-2주 간격으로 체중을 측정하였다.

혈액학적 소견 : 1~2주간격으로 경정맥에서 약 10 ml를 채혈하여 5 ml는 EDTA로 항응고처리한 후 통상방법에 따라서 적혈구수, 백혈구수, 적혈구용적(PCV) 및 hemoglobin량을 측정한 후, 나머지는 전혈내 Pb함량 분석에 사용하였다. 5 ml은 혈청을 분리한 후 -20°C에 냉동 보관하였다가 혈청내 Pb함량 분석에 사용하였다. 또한 혈액도말표본을 만들어 Zook 등⁵⁰의 방법에 준하여 Wright stain으로 염색한 후 oil immersion 하에서 10시야 이상을 관찰하면서 적혈구의 형태적소견, 다염성적혈구, 유핵적혈구 및 염기성반점적혈구의 출현여부를 관찰하였다.

요내 delta-aminolevulinic acid (δ-ALA) : 1~2주간격으로 요도 catheter 또는 방광천자법으로 채집한 뇨를 군별로 pooling하여 Wada 등⁵⁰의 방법에 따라 측정하였다.

즉 뇨 2 ml에 20% acetic acid 2 ml를 가하여 약산성으로 만든 후 n-butanol 8 ml를 가하고 진탕하여 잠시 정지한 후 상층액은 버리고 하층액을 2개의 시험관에 각각 0.5 ml씩 취한 후, 한쪽의 시험관에는 sodium phosphate buffer (1M, pH 6.8) 1.5 ml를 넣고(공시험), 다른 한쪽의 시험관에는 ethyl acetoacetate의 sodium phosphate buffer 용액(1/20, v/v) 1.5 ml를 넣었다(실측 시험).

이들 모든 시험관을 끓는물 속에서 10분동안 가온한 후 냉각하여 Ehrlich's reagent (p-dimethylaminobenzaldehyde 4 g, acetic acid 128 ml, 70% perchloric acid 40 ml, 0.2 M mercuric chloride 10 ml 및 conc. HCl 40 ml) 2 ml를 첨가한 다음 10분후에 chloroform 4 ml를 첨가하여 진탕한 후 30분간 정지하여 상층액을 제거하였다.

5-30분이 경과한 다음 Spectrophotometer (Hitachi)를 이용하여 556nm의 파장에서 chloroform층 용액을 공시험의 흡광도를 0으로 하여 측정하였다.

혈액, 조직 및 피모내 Pb함량 : 혈액과 피모는 1~2주간격으로, 그리고 간, 신장피질, 뼈(대퇴골), 폐, 비장, 근육 및 대뇌는 폐사후 또는 49일 후 부검시에 5~10 g씩을 채취하여 냉동보관하였다가 분석시에는 일정량을 취하여 450~470°C 회화로서 24시간 회화한 후 1:1 HCl (유해금속측정용 염산, Osaka(주), 일본)로

회분을 용해한 후 원자흡수분광광도계(ANALAB 9100A, 선일기기진흥(주))를 이용하여 측정하였다.

병리해부학적 검사 : 실험기간중 폐사한 2에는 폐사 후 12시간 이내에, 그리고 나머지 모든 실험견은 49일째에 부검하여 육안적 병변을 관찰한 후 간, 신장 및 대뇌를 절취하여 formalin고정, paraffin포매절편을 만들어 Hematoxylin-Eosin염색 또는 Ziehl-Neelsen염색을 실시한 후 병리조직학적으로 관찰하였다.

통계처리 : 모든 실험결과는 student's t-test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

결 과

임상조건

체중 1 kg당 2 mg씩의 Pb를 투여한 A군 4두에서는 전 실험기간을 통하여 특이한 증상이 관찰되지 않았으며, 체중의 변화도 없었다(Table 1).

체중 1 kg당 20 mg씩의 Pb를 투여한 B군의 8두에서는 2일째부터 모두가 구토, 식욕감퇴, 가벼운 침울 증상을 나타내었으며, 6일째부터는 4두가 설사를 하였으며, 10일째부터는 2두가 hysteria, 불안, 경련과 같은 신경증상을 나타내다가 1두는 18일째에, 그리고 다른 1두는 33일째에 폐사하였다. B군의 체중변화는 49일째에 3.67 ± 0.67 kg으로서 대조군의 4.73 ± 0.75 kg에 비하여 유의한($p < 0.05$) 감소를 보였다. Pb를 투여하지 않은 C군 4두는 전 실험기간중 특이한 증상을 나타내지 않았다.

부검조건

육안적 소견 : B군에서는 실험기간중 소화기증상과 신경증상을 나타내다가 폐사한 2두는 육안적으로 간 및 신장의 혼탁종창과 충혈, 폐충혈 그리고 만성 위장 catarrh의 소견이 관찰되었으나 나머지 동물에서는 각종 장기의 충혈과 약간의 수종 이외의 특이한 소견은

관찰되지 않았다.

조직병리학적 소견

뇌 : 충혈과 Virchow-Robin space의 확장과 혈관내 피세포의 종창과 증식, 혈관주위세포의 증식이 특징적이었다(Fig 1, 2).

간 : 간세포의 혼탁종창과 변성괴사 그리고 B군에서는 경도의 경변이 인정되었다.

신장 : 충출혈과 세뇨관 상피세포의 변성괴사, 세뇨관강내에 요원주의 출현(Fig 3, 4), 근위극세뇨관 상피세포의 핵내봉입체의 출현이 특징적이었다(Fig 4, 5).

혈액학적 소견

적혈구수 : A군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 인정되지 않았다. 그러나 B군에서는 35일째와



Fig 1. Histological appearance of brain in a experimentally lead-poisoned dog (No. 7). Note the hyperemia and dilatation of Virchow-Robin space (H-E stain, $\times 67$).

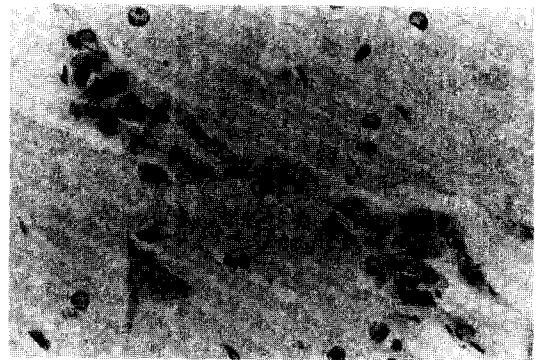


Fig 2. A capillary vessel in brain (No. 7). Note swollen endothelial cells and hyperplasia of the pericyte (H-E stain, $\times 268$).

Table 1. Changes in mean body weight (kg) of dogs after the daily administration of lead

Group		0	21	35	49 days
A	Mean \pm SD	4.3	4.53	4.83	5.13
		± 0.9	± 0.96	± 0.82	± 0.94
B	Mean \pm SD	4.96	4.15	3.92	3.67
		± 0.92	± 0.55	± 0.7	$\pm 0.67^*$
C	Mean \pm SD	3.75	3.85	4.08	4.73
		± 0.9	± 0.79	± 0.79	± 0.75

*: $P < 0.05$

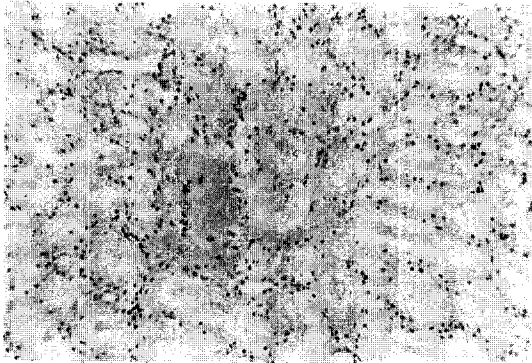


Fig 3. Histological appearance of kidney in a experimentally lead-poisoned dog (No. 9). Note hemorrhages, necrosis of the uriniferous tubules, and hyaline casts (H-E stain, $\times 67$).

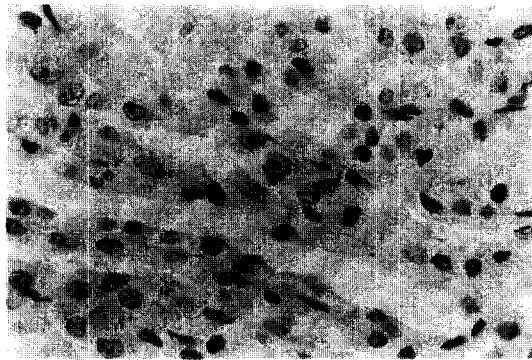


Fig 4. Kidney of No. 9. Note the intranuclear inclusion bodies in the epithelial cells of uriniferous tubules (H-E stain, $\times 268$).

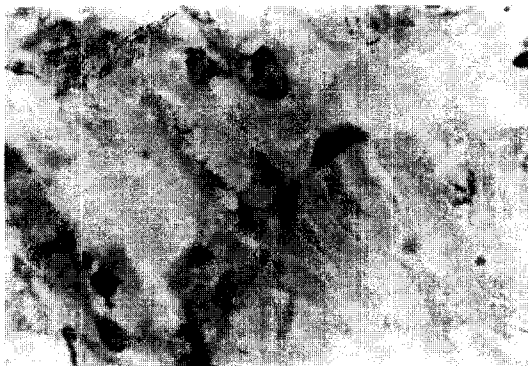


Fig 5. Characteristic intranuclear inclusion bodies in the epithelial cells of proximal convoluted tubules from a experimentally lead-poisoned dog (No. 9) (Ziehl-Neelsen-stain, $\times 670$).

Table 2. Changes in mean erythrocyte count ($\times 10^4/\mu\text{l}$) of dogs after the daily administration of lead

Group		0	7	14	21	35	49 days
A	Mean	686	675	690	682	669	633
	\pm SD	± 54	± 43	± 27	± 37	± 59	± 38
B	Mean	682	679	670	710	608	593
	\pm SD	± 58	± 55	± 52	± 91	$\pm 83^*$	$\pm 99^*$
C	Mean	725	717	719	708	732	747
	\pm SD	± 37	± 15	± 48	± 23	± 45	± 24

*: $P < 0.05$

49일째에 각각 $608 \pm 83 \times 10^4/\mu\text{l}$, $593 \pm 99 \times 10^4/\mu\text{l}$ 로서 대조군의 $732 \pm 45 \times 10^4/\mu\text{l}$, $747 \pm 24 \times 10^4/\mu\text{l}$ 에 비하여 감소경향($p < 0.05$)을 나타내어 경도의 빈혈을 나타내었다(Table 2).

Hemoglobin량 : A군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 인정되지 않았다. 그러나 B군에서는 35일째와 49일째에 각각 14.68 ± 1.47 g/dl, 14.15 ± 0.84 g/dl로서 대조군의 16.28 ± 1.13 g/dl, 16.03 ± 4.01 g/dl에 비하여 감소경향($p < 0.05$)을 나타내었다(Table 3).

Hematocrit치 : A군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 인정되지 않았다. 그러나 B군에서는 35일째와 49일째에 각각 $39.3 \pm 3.7\%$, $39.5 \pm 3.4\%$ 로서 대조군의 $52.0 \pm 7.6\%$, $48.3 \pm 3.3\%$ 에 비하여 감소경향 ($p < 0.05$)을 나타내었다(Table 4).

Table 3. Changes in mean hemoglobin concentrations (g/dl) of dogs after the daily administration of lead

Group		0	7	14	21	35	49 days
A	Mean	15.98	15.85	16.03	16.53	15.75	15.60
	\pm SD	± 0.42	± 0.93	± 0.15	± 1.13	± 0.58	± 0.46
B	Mean	15.51	15.36	15.04	16.39	14.68	14.15
	\pm SD	± 0.67	± 0.67	± 1.09	± 1.53	$\pm 1.47^*$	$\pm 0.84^*$
C	Mean	16.08	15.33	15.75	16.83	16.28	16.03
	\pm SD	± 0.47	± 0.72	± 0.91	± 0.83	± 1.13	± 4.01

*: $P < 0.05$

Table 4. Changes in mean packed cell volume (%) of dogs after the daily administration of lead

		0	7	14	21	35	49 days
A	Mean	48.0	46.0	46.0	46.5	49.0	44.0
	\pm SD	± 2.5	± 4.6	± 4.2	± 3.1	± 2.0	± 2.7
B	Mean	46.6	46.8	48.9	43.8	39.3	39.5
	\pm SD	± 4.6	± 5.9	± 4.4	± 5.6	$\pm 3.7^*$	$\pm 3.4^*$
C	Mean	48.8	50.3	49.8	46.5	52.0	48.3
	\pm SD	± 6.2	± 7.2	± 4.6	± 4.0	± 7.6	± 3.3

*: $P < 0.05$

백혈구총수 : A군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 인정되지 않았으며, B군에서도 실험기간중 다소 증가경향은 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았 다(Table 5).

유핵적혈구수 : 혈액도말표본상에서 유핵적혈구(Fig 6) 수는 A군과 대조군인 C군에서는 전 실험기간동안 유핵적혈구가 관찰되지 않았으나, B군에서는 7일째부 터 $3.125 \pm 1.458/1000$ erythrocyte로서 현저히($p < 0.01$)

증가하였으며, 14일째에는 $2.125 \pm 1.871/1000$ erythrocyte ($p < 0.05$), 그리고 35일째에는 $1.500 \pm 1.871/1000$ erythrocyte를 나타내었다(Table 6).

다염성적혈구수 : 혈액도말표본상에서 다염성적혈 구(Fig 7)의 수를 관찰한 결과 Table 7에 표시한 바와 같이 A군, B군 다같이 7일째부터 현저히 증가경향을 나타내었다. 즉, A군에서는 7일째, 14일째 및 35일째 에 각각 $3.00 \pm 1.45/1000$ erythrocyte ($p < 0.05$), $1.75 \pm$

Table 5. Changes in mean total leukocyte count ($\times 10^3/\mu$) of dogs after the daily administration of lead

Group	0	7	14	21	35	49 days
A	Mean \pm SD 1369.50 \pm 74.80	1510.75 \pm 97.82	1504.75 \pm 178.01	1406.50 \pm 16.60	1524.50 \pm 256.14	1483.00 \pm 176.40
B	Mean \pm SD 1482.25 \pm 278.10	1576.63 \pm 171.91	1571.63 \pm 249.02	1632.25 \pm 142.79	1566.00 \pm 193.91	1549.67 \pm 199.51
C	Mean \pm SD 1428.50 \pm 287.76	1539.00 \pm 194.38	1356.75 \pm 200.90	1407.00 \pm 139.32	496.50 \pm 209.90	1384.00 \pm 332.71

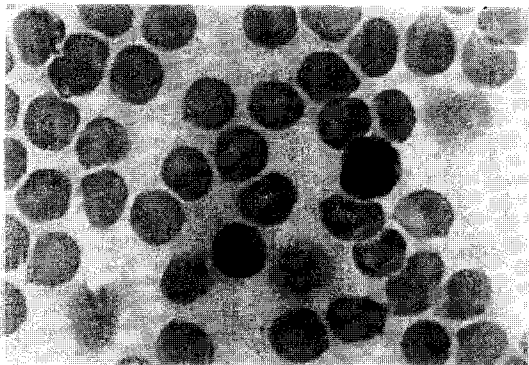


Fig 6. A nucleated erythrocytes in the stained blood film of a experimentally lead-poisoned dog (No. 10) (Wright stain, $\times 670$).

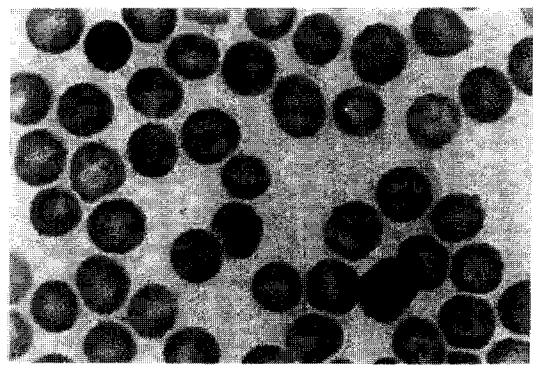


Fig 7. A polychromatophilic erythrocyte in the stained blood film of a experimentally lead-poisoned dog (No. 8). (Wright stain, $\times 670$).

Table 6. Changes in nucleated erythrocyte count per 1,000 erythrocyte of dogs after the daily administration of lead

Group		0	7	14	35 days
A	Mean \pm SD	0	0	0	0
B	Mean \pm SD	0	$3.125 \pm 1.458^{**}$	$2.125 \pm 2.100^*$	1.500 ± 1.871
C	Mean \pm SD	0	0	0	0

*: $P < 0.05$

** : $P < 0.01$

Table 7. Changes in polychromatophilic erythrocyte count (/1,000 erythrocyte) of dogs after the daily administration of lead

Group		0	3	7	14	35 days
A	Mean \pm SD	0.25 ± 0.50	0.50 ± 0.58	$3.00 \pm 1.45^*$	$1.75 \pm 0.96^*$	$2.00 \pm 1.45^*$
B	Mean \pm SD	0.75 ± 1.75	2.38 ± 3.34	$6.88 \pm 2.44^{**}$	$2.00 \pm 1.14^*$	$1.83 \pm 0.98^*$
C	Mean \pm SD	0.25 ± 0.50	0.25 ± 0.50	1.50 ± 1.91	1.00 ± 0.82	0.50 ± 0.58

*: $P < 0.05$

** : $P < 0.01$

0.96/1000 erythrocyte ($p<0.05$), $2.00\pm 1.45/1000$ erythrocyte ($p<0.05$)를 나타내었으며, B군에서는 각각 $6.88\pm 2.44/1000$ erythrocyte ($p<0.01$), $2.00\pm 1.14/1000$ erythrocyte ($p<0.05$), $1.83\pm 0.98/1000$ erythrocyte ($p<0.05$)로서 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었다.

염기성반점형성적혈구 : 혈액도말표본상에서 염기성반점형성적혈구(Fig 8)의 수를 관찰한 결과 A군과 C군에서는 염기성반점형성적혈구가 관찰되지 않았으

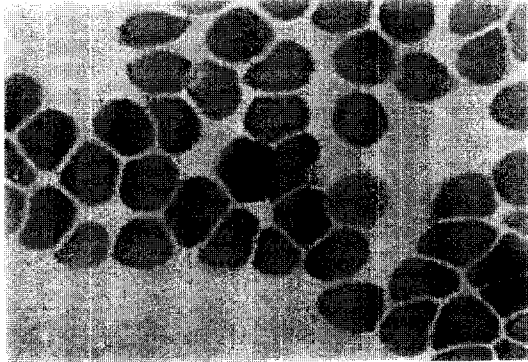


Fig 8. A basophilic stippled erythrocyte in the stained blood film of a experimentally lead-poisoned dog (No. 12) (Wright stain, $\times 670$).

나, B군에서는 14일째부터 소수에서 출현하기 시작하여 14일째 및 35일째에 각각 평균 $6.625\pm 7.69/1000$ erythrocyte, $7.25\pm 8.14/1000$ erythrocyte를 나타내었다.

전혈내 Pb함량 : Table 8에 표시한 바와 같이 A군에서는 21일째와 49일째에 각각 0.373 ± 0.088 $\mu\text{g/ml}$ ($p<0.05$), 0.370 ± 0.085 $\mu\text{g/ml}$ ($p<0.05$), B군에서는 각각 0.725 ± 0.249 $\mu\text{g/ml}$ ($p<0.01$), 1.188 ± 0.371 $\mu\text{g/ml}$ ($p<0.01$)로서 대조군의 0.223 ± 0.046 $\mu\text{g/ml}$, 0.220 ± 0.063 $\mu\text{g/ml}$ 에 비하여 유의한 증가를 나타내었다.

혈청내 Pb함량 : Table 9에 표시한 바와 같이 A군, B군 다같이 전 실험기간을 통하여 투여전 또는 대조군과 유의한 차이가 인정되지 않았다.

뇨내 δ -ALA함량

Table 10에 표시한 바와 같이 대조군에서는 전 실험기간동안 $1.10\sim 2.20$ $\mu\text{g/ml}$ 인데 반하여 A군과 B군에서는 다같이 Pb투여후 7일째부터 실험종료시까지 각각 $2.28\sim 3.50$ $\mu\text{g/ml}$, $5.00\sim 10.75$ $\mu\text{g/ml}$ 로 현저히 증가되는 것이 확인되었다.

장기조직내 Pb함량

실험기간중 폐사한 2예를 포함하여 실험종료후 부검한 예에 대한 각 장기조직내 Pb함량은 Table 11에

Table 8. Changes in mean whole blood lead concentration ($\mu\text{g/ml}$) of dogs after the daily administration of lead

Group		0	7	21	49 days
A	Mean \pm SD	0.243 ± 0.087	0.333 ± 0.095	$0.375\pm 0.088^*$	$0.370\pm 0.085^*$
B	Mean \pm SD	0.215 ± 0.066	0.270 ± 0.102	$0.725\pm 0.249^{**}$	$1.188\pm 0.371^{**}$
C	Mean \pm SD	0.225 ± 0.079	0.248 ± 0.021	0.223 ± 0.046	0.220 ± 0.063

*: $P<0.05$

** : $P<0.01$

Table 9. Changes in mean serum lead concentration ($\mu\text{g/ml}$) of dogs after the daily administration of lead

Group		0	21	49 days
A	Mean \pm SD	0.033 ± 0.022	0.030 ± 0.022	0.035 ± 0.019
B	Mean \pm SD	0.033 ± 0.021	0.038 ± 0.021	0.055 ± 0.030
C	Mean \pm SD	0.023 ± 0.026	0.030 ± 0.012	0.025 ± 0.013

Table 10. Changes in delta-aminolevulinic acid concentration ($\mu\text{g/ml}$) in urine of dogs after the daily administration of lead

Group	No. of examined dog	0	7	21	49 days
A	4	1.25	2.75	2.28	3.50
B	8	1.75	5.00	10.75	8.50
C	4	1.25	1.10	2.20	1.75

Table 11. Mean lead concentration ($\mu\text{g/g}$, wet weight basis) in various tissues of dogs after the daily administration of lead

Group	Muscle	Liver	Kidney	Spleen	Brain	Bone
A Mean \pm SD	0.75 \pm 0.87	11.23 \pm 11.41	2.55 \pm 1.37	0.70 \pm 0.37	0.60 \pm 0.61	21.23 \pm 15.59
B Mean \pm SD	1.38 \pm 0.62*	49.83 \pm 39.01*	42.67 \pm 32.24**	2.26 \pm 0.94**	1.90 \pm 1.27*	60.55 \pm 29.15*
C Mean \pm SD	0.43 \pm 0.53	3.25 \pm 2.73	1.43 \pm 0.91	0.53 \pm 0.33	0.58 \pm 0.28	8.80 \pm 5.73

*: P<0.05

**: P<0.01

Table 12. Changes in hair lead concentration ($\mu\text{g/g}$) of dogs after the daily administration of lead

Group	0	21	49 days
A Mean \pm SD	16.075 \pm 16.651	16.700 \pm 17.591	29.275 \pm 13.693*
B Mean \pm SD	7.088 \pm 14.440	19.738 \pm 10.174*	69.100 \pm 26.848**
C Mean \pm SD	6.675 \pm 7.448	7.825 \pm 7.747	8.225 \pm 9.237

*: P<0.05

**: P<0.01

표시하였다.

A군: 검사한 모든 장기조직의 Pb함량이 대조군인 C군에 비하여 증가경향을 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다.

B군: 근육, 간, 신장, 비장, 뼈내의 평균 Pb함량은 유의한 증가를 나타내었다. 즉, 근육 $1.383 \pm 0.62 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$), 간 $49.83 \pm 39.01 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$), 신장 $42.67 \pm 32.24 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.01$), 비장 $2.26 \pm 0.94 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.01$), 뇌 $1.90 \pm 1.27 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$), 뼈 $60.55 \pm 29.15 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$)로서 대조군인 C군에 비하여 현저한 증가를 나타내었다.

피모내 Pb함량

Table 12에 표시한 바와 같이 A군에서는 49일째에 $29.275 \pm 13.693 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$)로 증가경향을 나타내었으며, B군에는 21일째에 $19.738 \pm 10.174 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$)으로서 유의하게 증가하기 시작하여 49일째에는 $69.100 \pm 26.848 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.01$)에 달하였다.

고 찰

본 실험결과 임상적으로 A군(2 mg Pb/kg, BW, 투여군)에서는 특이한 증상이 관찰되지 않았으나 B군(20 mg Pb/kg, BW, 투여군)에서는 위장증상에 이어서 신경증상 및 현저한 체중감소가 인정되었다. 그러나 Burtonian line은 어느군에서도 나타나지 않았다.

Pb중독의 혈액학적 소견으로서 사람에서는 빈혈을 동반^{49,51}한다고 알려졌으나 개에 있어서는 빈혈은 매우 경미하면서 유헤적혈구와 염기성반점형성적혈구

의 출현이 진단적 가치가 있는 특징이라고 하였다^{28,57-59}. 그러나 염기성반점형성적혈구의 출현에 대해서는 보고자에 따라 의견의 일치를 보지 못하고 있다. 즉, Horwitt와 Cowgill²⁶, Staples⁴⁷, Liberman³⁷ 및 Willoughby 등⁵²은 매우 드물게 출현한다고 하였고, Pettit 등⁴³, Scott⁴⁵, Wilson과 Lewis⁵³는 전혀 출현하지 않았다고 하였으며, Bond와 Kubin⁹, Wada 등⁵⁴, Mitchell⁴⁰, Zook 등⁵⁹은 항상 출현한다고 보고하였다. 본 실험결과 적혈구수, hemoglobin치, PCV치는 20 mg Pb/kg, BW, 투여군인 B군에서만 대조군인 C군에 비해 다소 감소되어 경도의 빈혈을 나타내었다. 염기성반점형성적혈구는 B군의 소수에(No. 8, 10, 12)에서만 출현하였는데 이것은 상기한 Staples 등⁴⁷의 일치한다. 한편 본 실험결과 B군의 거의 모든 예에서는 Pb투여 후 7일째부터 유헤적혈구가 검출되었으며, 다염성적혈구는 A군, B군 다같이 3-7일째부터 유의한 증가상을 보였다. 이상의 성적으로 보아 개에 Pb중독의 진단적 가치가 있는 혈액소견으로서는 빈혈이나 염기성반점형성적혈구보다도 유헤적혈구 및 다염성적혈구의 출현이 진단적 가치가 있는 소견이라고 해석되었다. 일반적으로 이러한 미숙적혈구는 재생성빈혈시에 출현하는 소견으로 알려져 있는데¹³, 본 실험결과 A군을 포함하여 빈혈이 거의 나타나지 않았는데도 불구하고 이러한 미숙적혈구가 출현한 기전은 본 실험결과만으로 해석하기 어려우나 후술하는 뇨내 δ -ALA가 증가된 점으로 미루어 보아 Pb가 적혈구의 hemoglobin합성에 관여하는 δ -ALA dehydratase와 ferrochelatase의 활성을 억압한 결과라고 해석된다.

사람에서는 비임상형 Pb중독의 진단에는 뇨내 δ -

ALA의 증가를 증명하는 것이 가장 좋다고 알려져 있으나 Pb중독견의 뇨검사소견에 대한 보고는 매우 드물며, 단지 Wilson과 Lewis⁵³가 6예의 중독견에서 단백뇨, 당뇨 및 혈뇨가 나타났다는 보고가 있을 뿐이며 뇨내 δ-ALA를 측정 한 보고는 없는 실정이다. 금번 저자가 처음으로 측정하여 본 결과 정상 대조군에서는 1.10~2.20 µg/ml 인데 반하여 A군과 B군에서는 다 같이 Pb투여후 7일째부터 실험종료시까지 각각 2.28~3.50 µg/ml, 5.00~10.75 µg/ml로 현저히 증가되는 것이 확인되었다. 따라서 임상형 및 비임상형 Pb중독의 진단에 있어서는 사람에서와 같이 뇨내 δ-ALA의 측정이 매우 유용하다고 해석된다.

개에 있어서도 Pb중독시 혈액내 Pb함량이 증가된다는 것은 Stowe 등⁴⁸을 비롯한 여러 연구자에 의하여 보고되었다. 본 실험결과에 있어서도 A군, B군 다같이 Pb투여후 3주째부터 전혈내 Pb함량이 증가된 것으로 보아 Pb중독의 진단에 매우 가치가 높다고 생각된다.

혈액내의 Pb는 주로 적혈구에 함유되어 있기 때문에 혈청내 Pb의 측정은 Pb중독의 진단적 가치가 적다고 알려져 있으나^{44,49}, 산양에 있어서는 Pb중독시 혈청내 Pb함량이 증가되었다고 하는 보고³⁴도 있다. 본 실험결과 개에서는 A군, B군 다같이 전 실험기간을 통하여 투여된 또는 대조군과 유의한 차이가 인정되지 않았으므로 혈청내 Pb분석은 진단적 가치가 거의 없다고 생각된다.

Kapito 등²⁹에 의하면 사람에서는 Pb중독시 피모내 Pb함량이 42~975(평균 282)µg/g까지 증가되므로 만성 Pb중독의 진단에 가치가 높다고 하였으며, Zook 등⁵⁸에 의하면 Pb중독견의 피모내 Pb함량은 13~535 µg/g으로서 88 µg/g 이상은 Pb중독을 가리킨다고 하였다. 본 실험결과 A군에서는 49일째부터 B군에서는 21일째부터 증가경향이 인정된 것으로 보아 사람에서와 같이 피모내 Pb분석은 진단적 가치가 있다고 해석된다.

Pb는 축적성 중금속으로서 장기간 Pb에 폭로될 때에는 간, 신장, 폐, 비장, 뇌를 포함하는 여러 연조직과 골조직에 축적된다는 것은 여러 연구자^{2,8,13,18,28,29,35,45,49}에 의해서 잘 알려진 사실이며, 여러 가족^{1,3,14,23,27,29,31,35,38,45,52} 및 개^{6,48,58}에서도 확인되었다. 본 실험결과 2 mg/kg 또는 20 mg/kg씩의 Pb를 49일간 투여한 개에서도 간, 신장, 비장, 뇌 및 골에 Pb가 축적된다는 것이 입증되었다.

Pb중독의 병리조직학적 소견에는 신장 및 간의 변성, 대뇌피질의 연화 및 신장피질내 곡세뇨관상피세포의 핵내 항산성의 붕입체가 출현하는 것이 특징이

다.^{3,12,13,18,28,35,36,39} 본 실험결과 간세포의 혼탁중창과 변성괴사 및 경도의 경변, 신장 세뇨관상피세포의 변성괴사 및 근위곡세뇨관상피세포의 핵내 붕입체의 출현 등의 소견을 나타내어 선인들의 보고와 대체로 일치 하였으나, 특히 Virchow-Robin space의 확장, 뇌혈관 내피세포의 중창 및 혈관주위세포의 증식은 지금까지 보고된 바가 없는 특징적인 소견이었다.

결론

본 연구의 목적은 임상적으로 증상이 다양한 개 Pb중독증을 다른 질병과 쉽게 감별할 수 있는 임상병리학적 소견을 확립하고자 하는데 있다. 체중 3.0~5.3 kg의 잡종견 16두를 A군(4두), B군(8두), C군(4두, 대조군)으로 나누어 A군에는 2 mg/kg씩 그리고 B군에는 20 mg/kg씩의 Pb를 49일간 사료내에 첨가 투여하면서 3~14일 간격으로 체중을 측정함과 동시에 혈액을 채취하여 혈액학적 변화, 전혈 및 혈청내 납함량, 뇨내 δ-ALA함량, 피모내 납함량을 측정하였다. 49일 후에는 모든 실험견을 살처분하여 조직내 납함량을 측정하는 한편 간, 신장, 및 뇌의 조직학적 변화를 관찰하였다. 실험결과를 요약하면 다음과 같다.

A군에서는 임상적으로 특이한 증상이 인정되지 않았으나 B군에서는 납중독의 특징인 소화기증상, 신경증상 및 체중감소가 나타났다.

혈액학적으로 A군에서는 1주째부터 다염성적혈구수의 증가가 인정되었을 뿐 특이한 이상은 인정되지 않았다. B군에서는 경미한 빈혈과 더불어 A군의 변화 이외에 1주째부터 유핵적혈구가 출현하는 것이 특징적이었다.

염기성반점형성 적혈구는 B군에서 14일째부터 소수에서만 출현하였다.

전혈의 Pb함량은 A군, B군 다같이 3주째부터 현저한 증가를 보였다.

요중 δ-ALA함량은 A군과 B군 모두에서 7일째부터 증가경향을 나타내었다.

간, 신장, 비장, 근육 및 골조직의 Pb함량은 B군에서 대조군에 비하여 현저히 증가하였다.

피모내 납함량은 A군에서는 49일째에 B군에서는 3주째부터 유의한 증가경향을 나타내었다.

조직병리학적으로 뇌의 충혈과 Virchow-Robin space의 확장, 혈관내피세포의 중창 및 혈관주위세포의 증식, 신장 세뇨관상피세포의 변성괴사 및 근위곡세뇨관상피세포의 핵내붕입체 출현, 간세포의 혼탁중창과 변성괴사 및 경도의 경변이 관찰되었다.

이상의 성적으로 보아 개에 있어서 납중독의 진단을 위해서는 임상병리학적으로는 다염성/유핵적혈구의 검사, 요중 δ -ALA의 측정, 피모/전혈내 납함량의 분석이, 병리조직학적으로는 신장 근위극세뇨관상피세포의 핵내 붕입체 뿐만 아니라 뇌 Virchow-Robin space의 확장, 혈관내피세포의 종창 및 혈관주위세포 증식의 관찰이 가장 진단가치가 높은 것이라고 생각된다.

참고문헌

- Allcroft R. Lead poisoning in cattle and sheep, *Vet Res* 1951; 63: 583-590.
- Allcroft R, Blaxter KL. Lead as a nutritional hazard to farm livestock. V. The toxicity of lead to cattle and sheep and evaluation of the lead hazard under farm conditions, *J. Comp. Path. & Therap* 1950; 60: 209-218.
- Aronson AL. Lead poisoning in cattle and horses following long-term exposure to lead, *Am. J. Vet. Res* 1972; 33: 627-629.
- Aub JC, Fairhall LT, Minot AS, Reznikoff P. Lead poisoning, *Medicine Monographs*, Williams and Wilkins Co., Baltimore 1926.
- Berry AP. Lead poisoning in a litter of 5-week-old puppies, *Vet. Rec.* 1966; 79: 428.
- Black SC. Storage and excretion of Pb in dogs, *Arch. Environ. Health* 1962; 5: 423-591.
- Blaxter KL. Lead as a nutritional hazard to farm livestock. II. The absorption and excretion of lead by sheep and rabbits, *J. Comp. path* 1950; 60: 140-159.
- Blood DC, Hondersn JA. *Veterinary medicine*, 3rd ed., Williams and Wilkins Co., Baltimore 1968; 761.
- Bond E, Kubin R. Lead poisoning in dogs, *Vet. Med* 1949; 44: 118-123.
- Bywater HE. Lead poisoning in pigs, *Vet. Rec* 1937; 49: 549-551.
- Calvery HO, Laug EP, Morris HJ. The chronic effects on dogs of feeding diets containing lead acetate, lead arsenate, and arsenic trioxide in varying concentrations, *J. Pharmacol. & Exptl. Therap* 1938; 64: 364-387.
- Choi DD, Richter GW. Lead poisoning : rapid formation of intranuclear inclusions, *Science* 1972; 177: 1194-1195.
- Coles EH. *Veterinary Clinical pathology*, 4th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia 1986; 27-33.
- Diubius DA, Brusfield TH, Willeans EE. Effect of subclinical lead intake on calves, *J Anim Sci* 1973; 37: 169-173.
- Dodd DC, Staples EL. Clinical lead poisoning in the dogs, *New Zealand Vet* 1956; 4: 1-7.
- Donawick WJ. Chronic lead poisoning in a cow. *J Am Vet Med Assoc* 1966; 148: 655-661.
- Estrada E. Management of acute lead poisoning in dogs, *Mod Vet Prac* 1962; 43: 72-74.
- Ettiger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*, 4th ed., W. B. Saunders Company, U.S.A 1995; 318- 319.
- Farts P, Page J. The effect of chronic lead poisoning on arterial pressure in dogs, *Am Heart J* 1942; 24: 329-331.
- Fenstermacher R, Pomeroy BS, Roepke MH, Boyd WL. Lead poisoning of cattle, *J Am Vet Med Assoc* 1946; 108: 1-4.
- Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome, *J. Occup. Med* 1965; 7: 53-60.
- Goyer RA. Lead toxicity : A problem in environmental pathology, *Amer J Pathol* 1971; 64: 167-179.
- Hammond PB, Aronson AL. Lead poisoning in cattle and horse in the vicinity of a smelter, *Ann. New York Acad. Sci* 1964; 111: 595-611.
- Hammond PH, Wright HN, Roepke MH. A method for the detection of lead in bovine blood and liver. *Univ. of Minnesota Agric. Exper. Sta. Tech. Bull* 1956; 221.
- Hernberg S, Nikkaman J, Mellin G, Lilius H. δ -aminolevulinic acid dehydrase as a measure of lead exposure, *Arch Environ Health* 1970; 21: 140-145.
- Horwitt MK, Cowgill GR. The effect of ingested lead on the organism, *J. Pharmacol. & Exptl. Therap* 1939; 66: 289-301.
- Hsu FS, Krook L, Pond WG, Duncan JR. Interactions of dietary calcium with toxic levels of lead and zinc in pigs, *J Nutr* 1975; 105: 112-118.
- Jones TC, Hunt RD. *Veterinary pathology*, 5th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1983; 1000-1006.
- Kapito L, Byers RK, Shwachman H. Lead in hair of chicken with chronic lead poisoning, *New Engl. J Med* 1967; 276: 949-953.
- Kehoe RA. Normal metabolism of lead, *Arch. Environ. Health* 1964; 8: 232-243.
- Knight HD, Burau RG. Chronic lead poisoning in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 162: 781-786.
- Kowalazyk DF. Lead poisoning in dogs at the University of Pennsylvania Veterinary Hospital *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 428-432..
- Kramer W. Necrotic myelopathy in lead poisoning in a dog, *Tijdschr. diergenee* 1957; 82: 411-421.
- 권오덕, 이현범, 이주목, 채준석. 산양의 실험적 납 중독에 관한 임상병리학적 관찰. I. 임상학적 관찰 (증상, 혈액, 뇨). *대한수의학회지* 1992; 32: 127-134.

35. 권오덕, 이현범. 산양의 실험적 납중독에 관한 임상 병리학적 관찰. II. 조직내 무기질함량 분석 및 병리 해부학적 관찰, 대한수의학회지 1993; 33: 493-505.
36. Lempert P, Garro F, Penschew. Lead encephalopathy in suckling rats. An electromicroscopic study. In brain edema, Edited by Klatza, I., and Seclleberger, F., Springer-Verlag, New York 1967; 207-222.
37. Lieberman LL. Lead poisoning as a cause of fits in dogs, North Am. Vet 1948; 29: 574-577.
38. Link RP, Pensinger RR. Lead toxicosis in swine, Am. J. Vet. Res 1966; 27: 759-763.
39. Little PB, Sorensen DK. Bovine polioencephalomalacia, infectious embolic meningoencephalitis and acute lead poisoning in feedlot cattle, J. Am. Vet. Med. Assoc 1969; 155: 1892-1903.
40. Mitchell CA. Lead poisoning of dog, Cand. J. Comp. Med. & Vet. Sci 1940; 4: 170-173.
41. Oliver WT, Gebb LW, Sorrell B. Lead poisoning in a dog, Cand. J. Comp. Med. & Vet. Sci 1959; 23: 21-22.
42. Pentschow A, Garro F. Lead encephalo-myelopathy of the suckling rat and its implications on the porphyrinopathic nervous disease 1966.
43. Pettit GD, Holm LW, Rushworth WE. Lead poisoning in a dog, J. Am. Vet. Med. Assoc 1956; 128: 295-297.
44. Rosen JF, Trinidad EE. Environ. Health Perspect. Exp 1974; 7: 139.
45. Scott HM. Lead poisoning in small animals, Vet. Res 1963; 75: 830-833.
46. Six KM, Goyer RA. Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium, J. Lab. Clin. Med 1970; 76: 933- 942.
47. Staples ELJ. Experimental lead poisoning in dogs. New Zealand Vet. 1955; 3: 39-46.
48. Stowe HD, Goyer RA, Krigman MM, Wilson M, Cates M. Experimental oral lead toxicity in young dogs, Arch, pathol 1973; 95: 106-116.
49. Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition, 4th ed., Academic Press, New York 1977; 410-423.
50. Wada O, Toyokawa K, Urata G. A simple method for the quantitative analysis of urinary delta-aminoevulinic acid to evaluate lead absorption, Brit. J. Industr. Med 1969; 26: 240-243.
51. Waldron HA. The anemia of lead poisoning : A review, Brit, J. Industr. Med 1966; 23: 83-100.
52. Willoughby RA, McDonald E, McSheery BJ, Brown G. Lead and zinc poisoning and the interaction between Pb and Zn poisoning in the foal. Can. J. Comp. Med 1972; 36: 248-360.
53. Wilson MR, Lewis G. Lead poisoning in dogs, Vet. Rec 1963; 75: 787-790.
54. Zook BC. The pathologic anatomy of lead poisoning in dogs, Vet. Pathol 1972; 9: 310-327.
55. Zook BC. Lead intoxication in urban dogs, Clin. Toxicol 1973; 6: 377-388.
56. Zook BC, Carpenter JL, Leeds EB. Lead poisoning in dogs, J. Am. Vet. Med. Assoc 1969; 155: 1329-1342.
57. Zook BC, Carpenter JL, Roberts RM. Lead poisoning in dogs : Occurrence, source, clinical pathology and eletroencephalography, Am. J. Vet. Res 1972; 33: 891-902.
58. Zook BC, Kapito L, Carpenter JL, Gramer DV, Schwachman H. Lead poisoning in dogs : Analysis of blood, urine, hair and liver for lead, Am. J. Vet. Res 1972; 33(5): 903-909.
59. Zook BC, McConnell BS, Gilmore CE. Basophilic stippling of erythrocytes in dogs with special reference to lead poisoning, J. Am. Vet. Med. Assoc 1970; 157: 2092-2099.