

연폭로시 혈구용적치 및 혈색소치의 변화*

가톨릭의과대학 예방의학교실

(지도: 조 규 상 교수)

이 세 훈

=Abstract=

The Effects of Lead Exposure on Hematocrit and Hemoglobin

Se Hoon Lee

Department of Preventive Medicine, Catholic Medical College, Seoul, Korea

(Director; Prof Kyu Sang Cho)

In order to study the effect of lead exposure on the hematocrit and hemoglobin values in accordance with the level of lead exposure, twenty-four Sprague-Dawley rats were equally divided into four groups of six rats each. Lead acetate dissolved in glucose was injected intraperitoneally six times a week, for four weeks with dose of 0.05 mg/kg/day for group I, 0.5 mg/kg/day for group II, and 5 mg/kg/day for group III. Control group was injected glucose only.

Blood samples for the checking of the hematocrit and hemoglobin values, were taking from tail vein of rats before lead injection and on the third, seventh, fourteenth, twenty-first, and twenty-eighth days after lead injection. And also, the concentration of lead and ALA in urine were checked for evaluating the lead absorption.

The results were as follows:

1. The alteration of the hematocrit and hemoglobin values of the group I was not significant as that of the control group.

2. In group II, the hematocrit values were significantly decreased from the fourteenth day after lead injection, and the hemoglobin values were decreased from the twenty-first day after lead injection when the concentration of lead in urine was elevated more than 260 μ g/liter.

3. In group III, the hematocrit values were decreased from the seventh day after lead injection, and the hemoglobin values were decreased even from the third day after lead injection. And the hemoglobin values were more rapidly decreased than the hematocrit values.

4. In all groups, the correlation coefficient between hematocrit and hemoglobin was highly significant. And the difference between the correlation coefficient of the group III and that of the others was highly significant.

*본 논문의 연구는 1980년도 보건장학회의 연구비로 이루어진 것임.

I. 서 론

연중독은 고대로부터 의학의 한 분야로 다루어져 왔으며 Hippocrates(B.C.370)가 처음으로 연중독과 관련된 임상증세를 서술한 이래로 연에 의한 인체장해에 대하여 오래동안 연구되어 왔다. 더우기 산업이 발전함에 따라 여러 산업분야에서 연을 다룸으로서 많은 근로자들이 연에 폭로되고 있고 가정에서는 어린이들이 이식중(pica)에 의해서 혹은 연에 폭로된 부모에 의해 2차적으로 연에 중독되는 경우도 있다. 따라서 연중독의 원인이나 그의 증상 및 직업성 연중독의 예방방법에 대하여 다른 여러가지의 직업병과 마찬가지로 많이 알려져 있음에도 불구하고 우리나라는 물론 선진국가에서도 끊임 없이 연중독의 증례가 보고되고 있다. 우리나라의 경우 연광산 및 연체련업을 비롯하여 축전지제조, 인쇄, 석유공업, 그리고 초자등과 같은 여러산업분야에서 근로자들이 연에 폭로될 위험에 처해 있으며 1978년에는 50명의 연중독자가 발견되었다(노동청, 1979)고 보고하였으나 실제적인 수자는 이 보다 더 많을 것으로 여겨진다.

연흡수에 의해 나타나는 독성중 조혈기능의 장애는 초기에 볼수 있는 연의 영향이며(WHO, 1979) 이는 연중독의 예검과 진단을 위한 검사실소견으로 이용되고 있다. 연은 heme합성의 억제뿐 아니라 적혈구자체를 파괴하여 적혈구의 수명을 단축시킴으로서 빈혈을 일으킨다. 연에 의한 혈액상의 변화를 Andral과 Gavarret(1840)가 적혈구수가 연중독환자에게서 많이 감소한다는 것을 처음으로 발견한 이래로 연중독에 의한 빈혈에 대하여 많은 학자들이 연구해 왔다.

연중독시에 나타나는 빈혈은 thalassemia시와 비슷하기 때문에 감별진단을 요하며 이는 특히 지중해연안 지방에서 중요하다(Waldron, 1965)하였으며 Mac-Gibbon과 Molin(1965)은 연중독시의 빈혈이 전형적인 sideroblastic anemia의 특징을 많이 가지고 있다고 하였다. 또한 Griggs(Waldron, 1965)는 연중독환자의 혈액상에서 많은 망상세포와 stippled cells을 발견하였다.

또한 Williams(1965)는 연중독환자들을 대상으로 혈중연과 혈색소치의 관계를 분석하였고 Baker등(1979)은 혈중연농도와 빈혈과의 용량-반응관계를 분석하였다.

저자는 서로 연폭로의 농도를 다르게 하였을 때의 혈구용적치와 혈색소치의 변화를 관찰함으로써 연흡수의 강도에 따른 빈혈의 정도를 연구하고자 본 동물실험을 시도하였다.

II. 재료 및 방법

가. 실험동물

생후 4개월된 체중 200~300g의 숫컷 Sprague-Dawley rat 24마리를 대상으로 실험하였다. 24마리의 쥐를 6마리씩 4군으로 나누어 실험하였다.

나. 실험방법

연폭로: 연폭로군을 연구사농도에 따라 I, II, III군으로 나누어 제 I군에게는 0.05 mg/kg, 제 II군에게는 0.5 mg/kg, 제 III군에게는 5 mg/kg의 연을 1주일에 6일씩 4주간에 걸쳐 매일 복강주사하였다. 연은 초산연을 포도당에 용해시켜 사용하였으며 대조군에게는 포도당만을 주사하였다(표 1). 연폭로 시작 10일만에 그리고 21일만에 제 III군의 쥐중에서 각각 1마리씩 죽었으며 따라서 그 이후의 실험에서는 제외되었다.

Table 1. Daily dosage of lead injection by each group

Group	Daily dosage
Control	Glucose only
I	0.05mg/kg
II	0.5mg/kg
III	5mg/kg

요중연 및 ALA; 연구사전과 연구사 시작후 제 7일째, 21일째, 그리고 28일째에 동일군 쥐의 6일간뇨를 모아 요중연 및 요중 ALA농도를 측정하였다. 요중연농도는 dithizone법(多田, 1967)으로 요중 ALA농도는 Tomokuni와 Ogata법(Tomokuni & Ogata, 1972)으로 각각 정량 분석하였다. 연분석을 위한 용기와 기구는 묽은질산으로 끊임후 세척하여 사용하였다.

혈구용적치 및 혈색소치; 연구사전과 연구사시작후 제 3일째와 7, 14, 21, 그리고 28일째에 쥐의 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 혈구용적치와 혈색소치를 각각 측정하였다.

혈구용적치는 heparinized capillary를 이용하여

Table 2. The concentration of lead in urine of 4 groups by duration(days) of lead exposure unit; $\mu\text{g/liter}$

Day	Group	Control	I	II	III
0		48.0	59.4	61.1	52.7
7		56.3	62.3	98.2	412.3
21		53.0	98.8	260.5	662.5
28		52.5	105.0	465.0	700.0

microhematocrit법으로 측정하였고, 혈색소치는 cyanmethemoglobin법(Frankel, 1970)으로 측정하였다.

III. 성 적

연주사기간중의 대조군 및 각 연폭로군의 요충연농도는 표 2와 같다.

연에 폭로되지 않은 대조군은 요충연농도가 전실험기간을 통하여 별로 변화를 보이지 않아 48.0~56.3

$\mu\text{g/liter}$ 범의내에 있었다. 연폭로군중에서 제 I군은 연폭로전에는 $59.4 \mu\text{g/liter}$ 였으며 7일째부터 조금씩 증가하여 $62.3 \mu\text{g/liter}$, 21일에는 $98.8 \mu\text{g/liter}$, 28일에는 $105.0 \mu\text{g/liter}$ 로 높아졌다. 제 II군은 연폭로전에는 $61.1 \mu\text{g/liter}$ 였고 7일째에는 $98.2 \mu\text{g/liter}$, 21일째에는 $260.5 \mu\text{g/liter}$, 28일째에는 $465.0 \mu\text{g/liter}$ 로 I군에 비하면 요충연농도의 증가가 빨랐다. 한편 제 III군은 요충연농도의 증가가 제일 심하여 연폭로전에는 $52.7 \mu\text{g/liter}$, 7일에는 $412.3 \mu\text{g/liter}$, 21일에는 $662.5 \mu\text{g/liter}$, 28일에는 $700 \mu\text{g/liter}$ 이상에 달하였다.

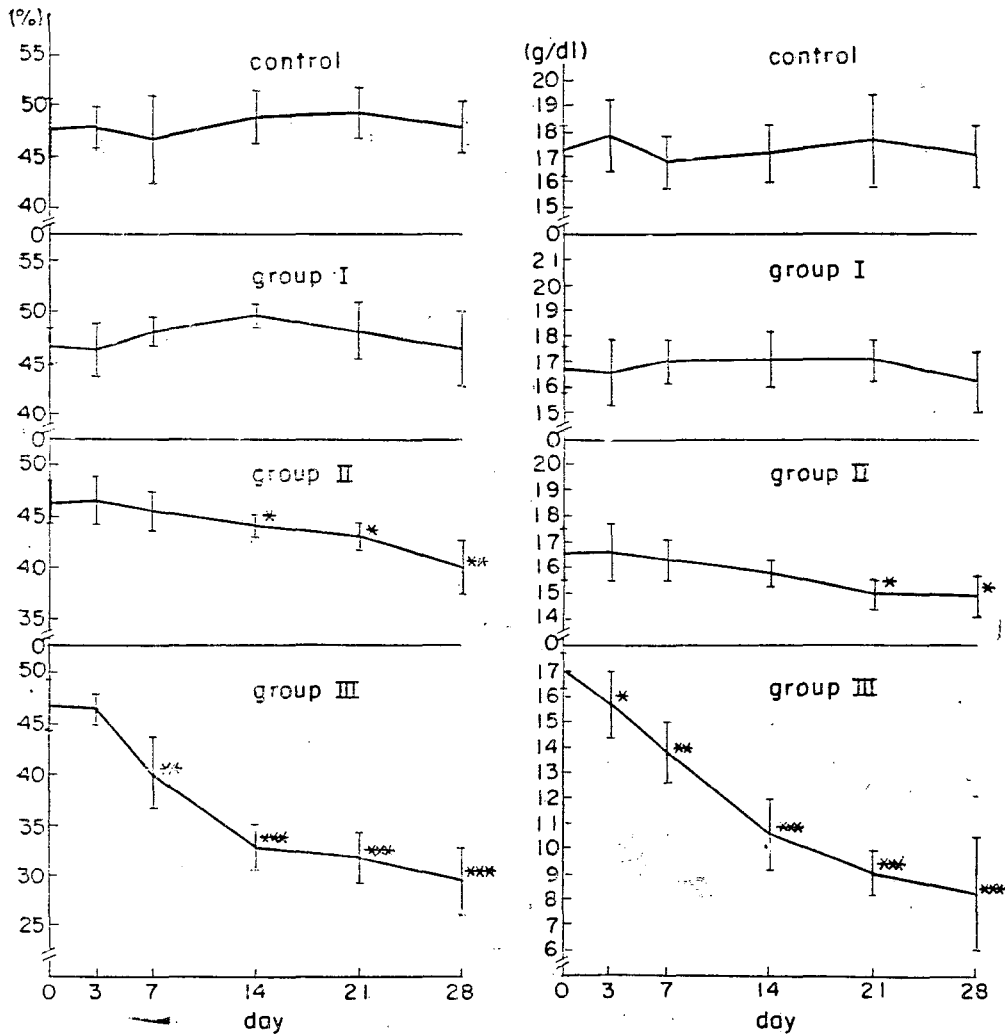


Figure. The hematocrit (left) and hemoglobin (right) levels of 4 groups by duration (days) of lead exposure.

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

*** $P < 0.001$

Table 3. The concentration of ALA in urine of 4 groups by duration(days) of lead exposure

		unit; mg/liter			
Day	Group	Control	I	II	III
0		1.9	2.1	2.0	2.5
7		2.1	2.1	2.4	9.4
21		3.0	5.4	6.9	10.3
28		1.9	5.5	9.7	19.4

요중 ALA의 농도는 표 3과 같다. 대조군의 경우는 전실험기간을 통해 1.9~3.0 mg/liter로 변화의 폭이 작았다. 제 I군은 연주시전과 7일째까지 2.1 mg/liter 였으나 21일째부터 증가하여 5.4 mg/liter, 28일에는 5.5 mg/liter였다. 제 II군은 연폭로 전에는 2.0 mg/liter, 7일째에는 2.4 mg/liter, 21일째에는 6.9 mg/liter, 28일째에는 9.7 mg/liter로 증가하였고 이에 비하여 제 III군은 각각 2.5 mg/liter, 9.4 mg/liter, 10.3 mg/liter 및 19.4 mg/liter로 가장 급격히 증가하였다.

연주시전과 연주시기간중의 혈구용적치의 변화는 그림(왼쪽)과 같다.

대조군과 제 I군은 주사전과 주사기간중을 비교할때 거의 변화가 없었다. 이에 비하여 제 II군은 연주시전에는 $46.2 \pm 1.9\%$ 이었으나 연주시기간이 경과함에 따라 점점 감소하여 14일째에는 $44.0 \pm 1.1\%$, 21일째에는 $43.0 \pm 1.3\%$ 로 연주시전에 비하여 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 또한 28일째에는 더 감소하여 $40.0 \pm 2.6\%$ 로 연주시전과 비교할때 그 차이가 유의하였다($P < 0.01$). 제 III군의 경우는 3일째까지는 변화가 없었다가 7일째 이후부터 제 II군보다 더욱 감소하여 7일째에는 $40.0 \pm 3.5\%$ 로 연주시전($46.7 \pm 2.5\%$)에 비하여 유의하게 감소하였고($P < 0.01$), 14일 이후에는 감소의 정도가 작아졌으나 주사전에 비하여 계속 유의하게 감소하였으며($P < 0.001$) 28일에는 $29.3 \pm 3.3\%$ 로 연주시전에 비하면 63%정도로 감소하였다.

혈색소치의 변화는 그림 오른쪽과 같다. 대조군과 제 I군은 혈구용적치와 마찬가지로 거의 변화가 없었다. 제 II군의 경우 14일째에는 연주시전의 16.5 ± 1.0 g/dl에 비하여 15.8 ± 0.5 g/dl로 감소하였으나 그 차이가 유의하지는 않았다($0.1 > P > 0.05$). 그러나 21일 이후에는 더 감소하여 연주시전에 비하여 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 제 III군에서는 연주시전의 값 17.0 ± 0.7 g/dl에 비하여 연주시후 3일째에도 유의하게 감소하였으며($P < 0.05$) 그후 계속 감소하여 28일째에는 8.3 ± 2.2 g/dl로 연주시전값의 $\frac{1}{2}$ 이하로 떨어졌다($P < 0.001$).

Table 4. The correlation coefficient between hematocrit and hemoglobin of 4 groups

Group	r	P
Control+	0.6749**	<0.001
I+	0.7390**	<0.001
II+	0.8085**	<0.001
III++	0.9676	<0.001

* n=36

** n=32

** Statistically significant difference compared with group III. ($P < 0.01$)

표 4는 각 실험군에 있어서 혈구용적치와 혈색소치의 상관계수를 표시한 것이다. 대조군을 비롯한 4군 모두 높은 상관을 보였으며 연주시농도가 높은 군일수록 상관계수가 높은 경향이 있었고 특히 제 III군의 상관계수와 다른 3군의 상관계수와는 유의한 차이를 보였다($P < 0.01$).

IV. 고 찰

흡수된 연은 혈액으로 들어가 혈류를 따라 각장기와 기관에 분배된 다음 조직의 연에 대한 친화성에 따라 재분배되는데 체내에 축적되는 연의 90%는 골수에 안정상태로 존재하고 나머지 10%는 연부조직에 침착된다(WHO, 1979).

흡수된 연에 의한 독성으로 조혈기관을 비롯하여 신경계통, 신장, 소화기계통, 순환기계통, 생식기계통의 장애를 일으키게 되며 최근에는 아직 논란이 되고 있으나 염색체의 변이도 유발시킬 수 있다는 가능성을 보고한 예도 있다(Forai, et al., 1976).

연흡수 초기에 나타나는 조혈기능의 장애는 연이 heme합성에 관여하는 효소중 특히 δ -aminolevulinic acid dehydratase의 활성을 억제하여 porphobilinogen의 합성을 억제하고 (de Bruin, 1971) heme synthetase의 활성을 억제하여 protoporphyrin분자와 2가의 철이 결합하는 것을 방해함으로써(Waldron, 1965) 혈중 δ -aminolevulinic acid, protoporphyrin IX, 및 철이 증가한다. 따라서 이상과 같은 heme의 전구물질들의 요중배설량이 증가하고 또한 흡수된 연의 75~80%가 소변으로, 15%정도가 대변으로 그리고 8%만이 모발, 땀등으로 배설된다.

쥐에게 군별로 서로 농도를 달리하여 연을 복강내에 주사한(표 1) 본 실험에서 요중연농도가 연주시전에는 $48.0 \sim 61.1 \mu\text{g/liter}$ 이던 것이 연폭로 기간경과에 따라 증가하여 28일째에는 제 I군이 $105.0 \mu\text{g/liter}$, 제 II군이 $465.0 \mu\text{g/liter}$ 그리고 제 III군은 $700.0 \mu\text{g/liter}$ 이

상의 값을 보였고 요증 ALA의 농도도 연주시전에는 1.9~2.5 mg/liter이던 것이 28일에는 제 I 군이 5.5 mg/liter, 제 II 군이 9.7 mg/liter, 그리고 제 III 군이 19.4 mg/liter로 증가하였다. 이상과 같은 결과는 같은 농도의 초산연을 증류수에 용해시켜 경피주사한 이병국(1979), 정기태(1980)의 연구결과에 비하여 요증연, ALA 모두 비교적 높은 값을 보였다. 그 원인은 복강 내주사가 경피주사하였을 때보다 흡수가 잘되는 점도 고려될 수 있겠으며, 또한 초산연의 용해제의 차이나 혹은 실험동물들 달리함으로써 숙주의 생리적인 상태나 연령의 차이등과 같은 이유 때문에 흡수율이 다르게 나타난 결과등을 고려할 수 있겠으나 이에 대하여는 앞으로 더 연구해야할 과제로 고려된다. 저자는 Sprague-Dawley rat의 요의 배설량때문에 요증연 및 ALA의 개체치를 측정하지 못하고 군별로 측정하였기 때문에 본 연구결과로는 그 차이를 말하기는 곤란하나 연주시농도에 따라 연흡수가 달랐던 점은 확실할 것으로 본다.

연은 위에서 언급한 heme합성의 억제작용이외에도 적혈구의 osmotic resistance를 증가시켜 osmotic fragility를 변화시키고 또한 mechanical fragility를 증가시켜 적혈구를 파괴시킴으로서 그의 수명을 단축시킨다(Waldron, 1965). 이상과 같은 두가지작용으로 인하여 연중독에서는 빈혈이 발생되며 또한 적혈구의 형태등 조직학적인 변화도 연중독의 정도에 따라 상당히 일어난다.

665명의 연작업자의 혈색소치를 조사연구한 Williams(1965)는 혈중연농도가 110 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상이 되어도 혈색소치는 혈중연농도가 정상인 자에 비하여 약 3% 정도만 감소할 뿐 유의한 차이는 없었다고 한 반면 160명의 연제련 근로자들을 대상으로 혈중연과 빈혈과의 관계를 용량-반응관계로 연구한 Baker등(1979)은 혈색소치가 14 gm/dl 이하인 경우를 빈혈로 정의할때 혈중연량이 40~50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 인 경우 5%, 60~79 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 인 경우 14%, 그리고 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상에서는 36%가 빈혈로 나타났고 특히 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상인 경우에는 7%의 근로자의 혈색소치가 12 gm/dl이하였다고 보고하면서 혈중연의 생물학적인 허용한계(permissible biological limit)를 40~60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 낮출 것을 주장하였다. 연흡수에 의해 발생하는 조혈장애에서 심한 빈혈이 나타나는 경우는 흔치 않으며 특히 혈색소치가 60%이하, 적혈구수가 400만/ mm^3 이하로 되는 경우는 드물다(WHO, 1979; Waldron, 1965)고 하였는데 연주시농도를 서로 달랐던 본 실험결과에서는 제 I 군의 경우 대조군과 같이 28일까지 변화가 없는 반면, 제 II 군은 혈색소치의 경우 21일 이후에는 연주시전에 비하여 90%정도로 감소하였고 혈구용적치는 21일에는 93% 28일에는 87%로

감소하였다. 또한 제 III 군의 경우에는 혈구용적치와 혈색소치가 연주시전에 비하여 각각 7일에는 86%와 81%, 14일에는 70%와 62%, 21일에는 68%와 54%, 그리고 28일에는 63%와 49% 정도로 떨어졌다(그림). 즉 정도의 연에 폭로된 제 I 군에서는 전혀 빈혈이 발생되지 않았고 중증도의 연에 폭로된 제 II 군에서도 변화가 없다가 폭로 3주 후부터 혈액상의 변화가 일어났으며 그 변화의 정도는 매우 경미한 것으로 나타났다. 그러나 연폭로가 가장 심했던 제 III 군에서는 연주시 1주일만에 급격히 혈액상의 변화를 일으켜 연주시 시간이 길어짐에 따라 빈혈의 도가 심하여졌다. 또한 이 결과로 보아서는 제 III 군에서는 혈구용적치보다 혈색소치가 더 많이 감소한 것으로 나타났다. 이것은 연중독시의 빈혈에서는 hypochromia가 나타난다고 주장한 MacGibbon과 Mollin(1965)의 연구와 상응된 결과 때문인지에 대하여는 후에 계속될 실험에서 조직학적으로 더 연구해야할 과제로 생각된다. 또한 흡수된 연의 조직분배에서 혈중연농도 보다 골수에서의 연농도가 더 높다는 근거가 있어서 이러한 면에서 불배 골수조직에서 연이 적혈구의 세포막에 어떠한 영향을 미치게 될 것이라는 보고가 있었던 바(Waldron, 1965) 이에 대하여도 후에 계속될 실험에서 연구할 계획이다.

혈구용적치와 혈색소치사이의 상관계수에서(표 4) 연주시농도가 높아질 수록 상관계수가 높아졌다. 특히 제 III 군의 상관계수는 0.9676으로 가장 높으면서 다른 군의 상관계수와는 유의한 차이가 있었다($P < 0.01$). 즉 연중독이 되어 빈혈이 발생되었을 때에는 혈구용적치나 혈색소치가 정상치일 때보다 높은 상관을 이루면서 함께 감소된 것이다.

V. 결 론

저자는 연폭로 농도에 따르는 혈구용적치와 혈색소치의 변화를 연구하기 위하여 24마리의 Sprague-Dawley rat를 연주시농도별로 6마리씩 4군으로 나누어 연에 폭로시켰다. 대조군에게는 glucose만을 주사하였으며 제 I 군에게는 0.05 mg/kg, 제 II 군에게는 0.5 mg/kg, 그리고 제 III 군에게는 5 mg/kg의 연을 주사하였다. 연주시전과 연주시시작후 제 3, 7, 14, 21, 그리고 28일째에 쥐의 꼬리정맥에서 채혈하여 혈구용적치와 혈색소치를 측정하였으며 연흡수에 대한 검사항목은 요증연과 ALA이었다.

결과는 다음과 같다.

1. 제 I 군은 대조군과 같이 혈구용적치와 혈색소치의 변화가 없었다.
2. 제 II 군은 요증연배설농도가 260 $\mu\text{g}/\text{liter}$ 를 초과

한 연주시작후 제 21일부터 혈색소치가 감소하였고 혈구용적치는 14일에도 유의한 감소를 보였다.

3. 제 III군은 연주시작후 제 7일부터 혈구용적치가 감소하였으며 혈색소치는 3일부터 감소하기 시작하였다. 또한 혈색소치의 감소폭이 혈구용적치의 감소폭보다 더 컸다.

4. 모든 군에서 혈구용적치와 혈색소치사이의 상관계수는 매우 유의하게 나타났다. 또한 연주시작도가 높은 군일 수록 상관계수는 높아져 제 III군의 상관계수와 다른 세군의 상관계수와는 유의한 차이를 보였다.

인 용 문 헌

Andral & Gavarret(1840). *Cited from Brit. J. Industr. Med.* 23. 83.

Baker, E.L. Jr., Landrigan, P.J., Barbour, A.G., Cox, D.H., Folland, D.S., Ligo, R.N. & Throckmorton, J.(1979). *Occupational lead poisoning in the United States: clinical and biochemical findings related to blood lead levels*, *Brit. J. Industr. Med.*, 36, 314—322.

정기태(1980). pH별 적혈구 δ -ALAD 활성치에 대한 연흡수 및 가온처리 효과, 가톨릭대학 의학부 논문집 제33집, 제1호, 223—232.

多田治(1967). 鉛の測定法, *労働の科學* 22(4) 32—35.

de Bruin, A. (1971). *Certain biological effects of lead upon the animal organism*. *Arch. Environ.*

Health 23, 249—264.

Forni, A., Cambiaghi, G. & Secchi, G.C.(1976). *Initial occupational exposure to lead*. *Arch. Environ. Health* 31, 73—78.

Frankel, S., Reitman, S. & Sonnonwirth, A.C. (1970). *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis, Vol 1, 7th ed. The C.V. Mosby Company, Saint Louis*, 403—4

이병국(1979). 연중독 치료시 δ -aminolevulinic acid dehydratase의 activity와 activity ratio의 변동, 가톨릭대학 의학부 논문집 제32집, 제4호, 549—561

MacGibbon, B.H. & Mollin, D.L. (1965). *Brit. J. Haemat.* II, 59.

노동청(1979). 제9회 노동통계연보.

Tomokuni, K. & Ogata, M.(1972). *Simple method for determination of urinary δ -aminolevulinic acid as an index of lead exposure*, *Cl. Chem.* 18, 1534—1536.

Waldron, H.A. (1966). *The anemia of lead poisoning: a review*. *Brit. J. Industr. Med.* 23, 83—100.

WHO (1979). "Programme on internationally recommended health-based permissible levels for occupational exposure to chemical agents": draft document on lead prepared.

Williams, M.K. (1966). *Blood lead and haemoglobin in lead absorption*, *Brit. J. Industr. Med.* 23, 105—111.