

## 葛根 부탄올 엑기스가 흰쥐에 誘發된 카드뮴 독성에 미치는 영향

孫東憲·安炯洙·辛承德

中央大學校 藥學大學

(Received July 23, 1985)

### Pharmacological Effects of *Puerariae Radix* Butanol Extract on Cadmium Toxicity in Rats.

Dong Hun Sohn, Hyung Soo Ann and Seung Duk Shin

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—1) *Puerariae Radix* butanol ext. (100, 200, 400mg/kg, p.o. single treatment) alone partly showed blood pressure decreasing effect in SHRs and increasing effect of urinary volume in normal rats. 2) Cadmium nitrate (10mg/kg, s.c. single treatment) induced toxicity such as body weight decreasing effect, antidiuretic effect and muscle relaxant effect such as pull-up test, traction test and rota rod test in rats. However, *Puerariae Radix* butanol ext. (100, 200, 400mg/kg, p.o. single treatment) showed antidotal effects on the above and also in acute toxicity test when coadministered with both of them. 3) Cadmium nitrate (1mg/kg, s.c. 7 days consecutive treatment) did not showed toxicity in body weight change, blood pressure change, serum biochemical parameters in rats. *Puerariae Radix* butanol ext. (100, 200, 400mg/kg, p.o. 7 days consecutive treatment) did not also showed any antidotal effects when coadministered with both of them for 7 days.

카드뮴은 환경 및 직업상 급성 또는 만성으로 노출시 人體에 심한 독성을 초래하는 중금속이다. 1942年 Nicaud<sup>1)</sup> 등이 프랑스 알칼리공장 노동자중 뼈의 pseudo fractures를 지닌 심한 골다공증 증상이 카드뮴 독성에 관련된다고 보고한 이래 Friberg<sup>2)</sup>는 스웨덴에서 cadmium oxide 분진에 노출된 노동자들이 proteinuria의 특징을 지니는 신독성과 emphysema를 나타내었다고 보고하였다. 또한 cadmium oxide의 吸入에 의해 급속성 입맛, 기침, 호흡곤란, 흉골하 및 흉막의 통증, 발열 및 심한 경우에는 치사의 폐부종을 초래할 수 있으며<sup>3,4)</sup> 전립선암의 발생율이 높다는 보고도 있다.<sup>5)</sup> 한편 일반인들에 대한 환경 오염으로서 일본 神通川 부근에 살던 일본인들의 이다이 이다이병(Itai-Itai disease)은 쌀에 의한 카드뮴 때문이었으며, 이것은 심한 뼈의 통증과 골연화증을 특징으로 한다. 또한 카드뮴은 본태성 고혈압의 원인으로도 고려된다.<sup>5,6)</sup> Perry<sup>7)</sup> 등은 고혈압 환자의 尿를 검사한 바 일련의 급속중에서 카드뮴이 이상적으로 높게 배설되고 있음을 관찰하였다. 또 고혈압 환자의 신장중 카드뮴 양이 정상인에 비해 유의성 있게 높다는 것도 보고되었다.<sup>8)</sup> 실험적으로도 음료수에 5 ppm의 카드뮴을 가하여 rat에게 섭취시 收縮期 고혈압의 발생빈도가 점차 증대 되었다 하였으며 변화는 1년 또는 그 이상 노출시 나타났다고 하였다.<sup>9)</sup> 카드뮴을 腹腔內 주사한 rat에도 고혈압이 생겼다 하였으며 Na<sub>2</sub>Zn-EDTA의 주사에 의해 혈압이 저하 되었다고 하였다.<sup>10)</sup> 카드뮴의 고환에 대한 急性毒性을 아연이 억제하는 것으로 알려져 있으며 이러한 해독 작용시 metallothionein이 관여하는 것으로 추정된다. 또한 철 및 selenium도

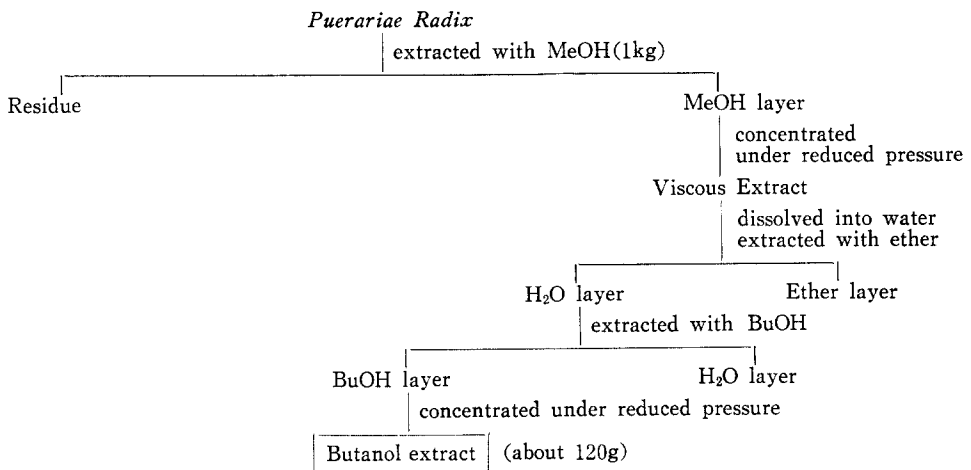
카드뮴과拮抗作用을 하는 것으로 보고 되었다.<sup>11)</sup> 카드뮴 독성시 calcium trisodium EDTA와의 chelation 요법 및 급성 카드뮴에 의한 폐렴의 치료에 steroid 요법 등이 제시 될수 있으나 아직 까지 뚜렷한 해독제가 발견되지 못하고 있다. 한편 갈근(*puerariae radix*)은 *pueraria thunbergiana*의 주피를 제거한根이며 한방에서 주로 發汗, 解熱, 鎮痙作用 등의 효과와 민간요법으로 宿醉에 알콜해독을 목적으로 사용되고 있다. 1959년 Shibata<sup>12)</sup> 등은 갈근에서 추출된 daidzein이 papaverine과 같은 鎮痙效果를 나타낸다 하였으며 Miura<sup>13)</sup> 등은 수용성 추출물이 혈압강하를 나타낸다고 示唆하였다. 이밖에 利尿作用도 보고하였다. 또한 Zeng<sup>14)</sup> 등은 갈근의 성분중 puerarin을 고혈압 및 협심증을 지닌 환자에게 정맥주사시 혈중 catecholamine 농도, 혈압 및 심박수의 감소를 관찰하였으나 daidzein은 무효하다고 보고하였다. 최근 Fan<sup>15)</sup> 등은 갈근의 total flavones 및 isoflavones이 관상동맥을 선택적으로 확장시키며 심박수, 혈압 및 말초혈관저항 등을 감소시켰으나 심박출량은 변화가 없었다고 보고하였다. 이에 저자는 카드뮴 독성의 결과로 초래되는 혈압상승효과에 대한 갈근 부탄올 엑기스에 의한 영향과 신장에 蓄積 됨으로써 초래되는 체액감소, 근이완 효과 등의 다른 카드뮴독성에 대한 갈근 부탄올 엑기스의 영향을 검토하고자 하였다. 이에 1) 갈근 부탄올 엑기스의 직접적인 혈압 및 이뇨효과와 2) 카드뮴(10mg/kg, s.c.)을 갈근과 함께 1회 투여시 및 3) 카드뮴(1mg/kg, s.c.)을 갈근과 함께 7일간 매일 투여시 약리작용을 통한 해독효과를 실시하였다.

實驗 方法

試藥 및 試料—Cadmium nitrate(Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·E.P; 和光, 日本)은 증류수에 용해, 피하 주사하였다. 갈근 부탄올 엑기스는 *Puerariae Radix* 1kg을 細切陰乾해서 methanol로 4회 추출하여 농축하고, 이 농축액을 증류수로 희석한 후 ether로 추출하여 수층을 取하고 다시 부탄올로 추출하여 부탄올 층을 取한 다음 減壓下에서 증발 건조하여 갈색의 분말 약 120 g을 얻었다. 이 fraction을 사용시 0.1% methylcellulose에 현탁하여 경구로 투여하였다(Scheme I).

그외에 hydrochlorothiazide (SK & F), hydrogen peroxide(Wakko) 등을 사용하였다.

實驗器機—physiograph(Narcotrace 80, Narco Biosystem), rota rod(Ugo basile), ICP emission



Scheme I—Extraction and extract of *Puerariae Radix*.

spectrophotometer (plasma scan 710; Lab test), blood analyzer (Impact 400E, Gilford), spectrophotometer (BU8B, Beckman), flame photometer (Corning 455), centrifuge (RC—5 Sorvall, Dupont)을 사용하였다.

**實驗動物**—동일조건하에서 번식 사육된 mouse(ICR系), rat(Sprague-Dawley系) 및 SHR(Oka-moto系, 雄性)을 사용하였다.

**갈근 부탄올 엑기스의 血壓降下 및 利尿作用**—(1) SHR의 血壓變化—Levy<sup>16)</sup>의 tail cuff法에 의해 무마취 SHR(생후 5개월)을 hot plate 상에서  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 약 15분간 보온시킨 후 꼬리동맥 수축기 혈압을 pneumatic pulse transducer가 부착된 electrophysiograph coupler를 사용하여 physiograph 상에 기록하였다. 심박수는 맥박수를 이용하여 계산하였다. 갈근 부탄올엑기스는 100, 200, 400mg/kg 용량으로 1회 경구투여 후 1, 3, 6, 9시간 후에 마리당 4~5회 반복 측정하여 평균치로 혈압 및 심박수를 정하였다. 또한 위와 동일용량으로 매일 1회씩 7일간 연속투여 후 혈압 및 심박수를 측정하였다.

(2) Rat의 利尿效果—“Kau” 등<sup>17)</sup>의 이노효과 screening 방법을 변형하여 실시하였다. 즉 rat (160~215g)을 각 군당 10마리씩 사용하여 갈근 부탄올엑기스를 100, 200, 400 mg/kg을 체중對比 4% Saline용량에 현탁하여 1회 경구투여하였으며 정상군은 saline만을 체중對比 4%용량으로 투여하였다. 약물투여 후 즉시 대사 cage내에 1마리씩 넣고 24시간 동안의 뇨량을 측정하였다. 같은 군중 가장 높은 수치와 가장 낮은 수치를 차례로 쌍을 지어 평균치로 나타내었다. 대조약물로는 hydrochlorothiazide를 2 mg/kg 경구로 투여하였다.

**갈근 부탄올 엑기스와  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10mg/kg s.c.를 1회 투여시**—(1) 體重變化—rat(200~280g)을 1군당 6마리씩 사용하여  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10 mg/kg s.c.를 1회 단독 또는 갈근 부탄올엑기스 100, 200, 400 mg/kg p.o.와 1회 투여 후 3, 5, 7, 10일 후 각각의 체중변화를 측정하였다. (2) 利尿效果—rat(140~170 g)을 각군당 6마리씩 사용하였다.  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10 mg/kg s.c.를 1회 또는 갈근 부탄올엑기스 100, 200, 400 mg/kg p.o.와 1회 투여 후 대사 Cage내에 넣고 24시간 동안의 뇨량을 측정하였다. 또한 뇨중  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ 의 함량을 flame photometer를 사용하여 정량하였다. (3) 筋弛緩效果—(A) Pull-up 實驗—Deacon & Gardner<sup>18)</sup>의 방법에 준하여 실시하였다. 즉 rat를 왼손으로 잡고 평면상에서 rat의 後肢 모두를 오른손 첫번째 및 두번째 손가락 사이에 잡고 왼손을 서서히 빼면 완전히 늘어진 상태가 된다. 이때부터 구부러 위로 기어오르려는 위치로 오른손이나 손가락에 앞다리가 닿을 때까지의 시간(sec)을 측정하였다. rat(180~250g)를 1군당 6마리씩 사용하였다.  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10 mg/kg s.c.를 1회 단독 또는 갈근 부탄올엑기스 100, 200, 400mg/kg p.o.와 동시에 1회 투여 후 1시간 후에 측정하였다. 근이완효과는 다음 식으로 계산하였다.

$$\text{근이완효과}(\%) = \frac{\text{약물투여시 걸린시간}(\text{sec}) - \text{대조군의 걸린시간}(\text{sec})}{\text{대조군의 걸린시간}(\text{sec})} \times 100$$

(B) 懸垂實驗—Kawajiri<sup>19)</sup> 등의 방법을 변형하여 사용하였다. 즉 50cm 높이에 수평하게 고정시킨 직경 8mm의 棒에 rat를 앞다리로 매달리게 한 후 낙하하는데까지 걸린시간(sec)을 측정하였다. rat(200~250g)을 1군당 6마리씩 사용하였다.  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10 mg/kg s.c.를 1회 단독 또는 갈근 부탄올엑기스 100, 200, 400 mg/kg p.o.로 하여 1회 투여한 후 24시간 후에 측정하였다. 근이완효과는 각 2회 반복시 평균 15초 미만에 棒에서 낙하하는 경우에 양성으로 판정하여 다음 식으로 계산하였다.

$$\text{근 이완효과}(\%) = \frac{\text{각 군 투여수} - \text{약물투여군 양성마리수}}{\text{각 군 투여수} - \text{정상군 양성마리수}} \times 100$$

(C) Rota rod 實驗—Jones & Roberts<sup>20)</sup> 방법에 준하여 5분 후에 30 r.p.m.까지 점차 가속화되도록 장치된 mouse용 accelerating rota rod 장치를 사용하였다. 2분 이상 회전봉 위에서 걸리는 mouse(18~26g)를 선별하여 각군당 5마리를 사용하였다. 약물은 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10 mg/kg s.c.를 1회 단독 또는 갈근 부탄을 엑기스 100, 200, 400 mg/kg p.o.로 1회 투여한 후 4시간 후에 낙하시간을 측정하였다. 최대 300초까지 측정하였으며 2분 이내에 낙하하는 경우를 근이완작용 양성으로 판정하였다. (4) 急性 毒性實驗—rat(150~220 g)을 1군당 8마리씩 사용하였다. Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 용량별로 30~110 mg/kg 범위에서 1회 피하주사하였다. 또한 다른 군에서 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 앞과 동일용량으로 피하주사하고 동시에 갈근 부탄을 엑기스 200 mg/kg을 경구로 1회 투여하였다. 7일 후의 사망수를 측정하여 치사율을 비교하였다.

**Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 1 mg/kg s.c.를 갈근 부탄을 엑기스와 함께 7일간 連續 投與時**—(1) 體重 및 臟器 무게 變化—rat(170~230g)을 1군당 6마리씩 사용하여 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 1 mg/kg s.c.로 단독 또는 갈근 부탄을 엑기스 100, 200, 400 mg/kg p.o.로 하여 1일 1회씩 7일간 연속투여시 4일, 7일 후 각각의 체중을 측정하였으며 7일 후 심장 및 신장을 摘出하여 wet 무게를 體重對比로 비교하였다. (2) 血壓變化—위 항의 동일 rat를 使用하여 7일 후 마지막 약물투여 후 6시간 후 혈압 및 심박수를 1-i항과 같은 방법으로 측정 비교했다. (3) 血清 中 成分變化—위 항의 동일 rat를 사용하여 7일 후 혈압을 측정된 뒤 heart puncture 방법으로 혈액을 채취하였다. 3,000×g, 4°C에서 15분간 원심분리하여 혈청을 취한 후 BUN, GOT, GPT, alkaline phosphatase, triglyceride, cholesterol을 시판용 kit 시약을 사용하여 spectrophotometer로 측정하였다. (4) 血清 및 尿中 Cd<sup>++</sup>含量—위 항의 동일 rat를 사용하여 약물투여 후 7일째 血清 및 尿를 0.5~1ml취한 뒤 여기에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.5ml를 가하여 습식회화시킨 후 묽은 질산에 용해하였다. 이것을 시료로 하여 Cd<sup>++</sup> 함량을 ICP emission spectrophotometer로 측정하였다.

## 實驗 結果

**갈근 부탄을 엑기스의 혈압강하 및 이노효과**—(1) SHR의 血壓降下효과—갈근 부탄을 엑기스를 투여하기전 각 군의 SHR 혈압 및 심박수는 각각 172~192 mmHg와 360~460 beats/min로서 각 군간에 유의성 있는 차이는 없었다. 갈근 부탄을 엑기스 100, 200, 400 mg/kg을 경구로 1회 투여 및 7일간 1일 1회씩 연속투여한 후 혈압 및 심박수의 변화는 Table I 과 같다. 갈근 부탄을 엑기스 100 및 400 mg/kg을 1회 투여시 일부 혈압강하효과를 나타내었으나 7일간 연속투여한 바 뚜렷한 혈압강하효과가 나타나지 않았다. 심박수의 변화에서는 일부 강하되는 경향을 나타내었으나 대조군에 비해 유의성있는 차이는 없었다. (2) rat의 이노효과—정상 rat에 있어 갈근 부탄을 엑기스를 1회 경구 투여후 24시간동안의 뇨량을 측정하되 100 및 200 mg/kg의 용량에서 약 10% 이노효과를 나타내었으나 400 mg/kg 투여시에는 오히려 정상군과 유사하여 용량의존성의 뇨량증가효과를 나타내지는 못하였다(Table II). 한편 대조약물인 hydrochlorothiazide는 2 mg/kg을 경구투여시 약 46%의 이노효과를 나타내었다.

**갈근 부탄을 엑기스와 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10mg/kg s.c.를 1회 투여 결과**—(1) 體重變化—rat에 있어서 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10 mg/kg을 1회 피하주사한 후 체중변화를 10일간 관찰한 바 Fig. 1과 같다. 특히 3일후 현저한 체중 감소의 경향을 나타내었으며 약 10일후 거의 본래의 체중으로 회복되었다. 정

상군에 비해 cadmium nitrate 단독 및 갈근 부탄올엑기스와 함께 투여시 모두 유의성있게 ( $p < 0.001$ ) 체중증가가 억제되었다. 갈근 부탄올엑기스 100, 400 mg/kg을 각각 투여시 3일후 카드뮴 단독 투여군에 비해 유의성있게 체중 감소가 억제됨으로써 일부 카드뮴의 독성이 갈근 부탄올엑기스에 의해 억제됨을 나타내었다. (2) 利尿效果—rat에게  $Cd(NO_3)_2$  10mg/kg 1회 피하주사시 및 갈근 부탄올 엑기스 100, 200, 400mg/kg을 경구 투여시 24시간 동안의 뇨량 및 전해질 배설량을 측정하 Table III과 같다.  $Cd(NO_3)_2$  처치시 정상군에 비해 뇨량의 감소경향을 나타내었으며  $Na^+$  및  $Cl^-$ 의 배설량이 유의성있게 감소되어 항이뇨효과를 나타내었다. 갈근 부탄올 엑기스와 1회 투여시 뇨량은 용량의존적으로 증가되어 정상군과 유사하게 회복되는 경향을 보여 주었으나  $Na^+$  및  $Cl^-$ 의 배설량은 정상군에 비해 현저히 감소되어 카드뮴 단독 투여시와 뚜렷한 차이를 나타내지 못했다. 반면,  $K^+$ 의 배설량은  $Cd(NO_3)_2$  단독 및 갈근 부탄올 엑기스와 함께 처치시 정상군과 모두 유사하였다. (3) 筋弛緩效果—(A) Pull-up實驗—본 실험방법은 진정효과 및 협조운동 손상등에 의한 영향은 배제하고 단

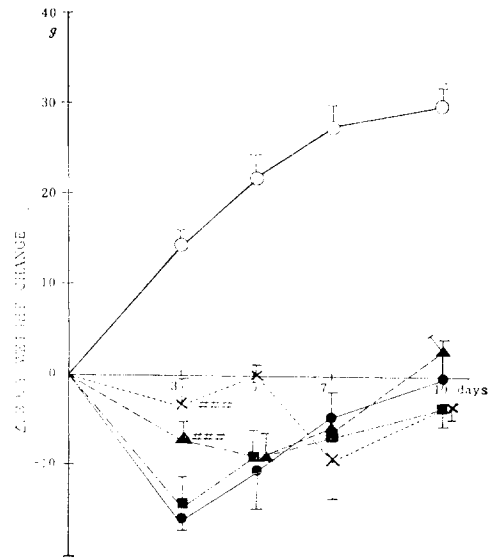


Fig. 1—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on the body weight change of rat affected by cadmium nitrate treatment (10mg/kg, s.c.). All data were significantly ( $p < 0.0001$ ) different from normal. Significantly different from cadmium nitrate treated group; \*\*\* $p < 0.001$ .

○—○; Normal ●—●;  $Cd(NO_3)_2$  10mg/kg, s.c.

▲—▲;  $Cd(NO_3)_2$ +PR ext. 100mg/kg, p.o.

■—■;  $Cd(NO_3)_2$ +PR ext. 200mg/kg, p.o.

×···×;  $Cd(NO_3)_2$ +PR ext. 400mg/kg, p.o.

Table I—Effects of *Puerariae Radix*(PR) butanol extract on the blood pressure and heart rate change in SHR.

Drugs	Dose mg/kg, p.o.	No. of SHR	Blood pressure change(mmHg)				
			1 hr.	3 hr.	6 hr.	9 hr.	7days (daily treated)
Control	—	6	3±5	-3±4	9±5	4±3	17±10
PR ext.	100	6	-12±7	-22±3**	-24±8**	-13±7*	-5±9
PR ext.	200	6	1±7	1±8	-6±5*	-8±4*	9±5
PR ext.	400	8	-18±3**	-16±7	-7±2**	-11±5*	10±8

Drugs	Dose mg/kg, p.o.	No. of SHR	Heart rate change( beats/min)				
			1 hr.	3 hr.	6 hr.	9 hr.	7 days (daily treated)
Control	—	6	8±9	-8±11	-27±19	-16±13	3±15
PR ext.	100	6	-31±20	-31±12	-40±19	-22±17	10±17
PR ext.	200	6	-13±8	-26±8	-13±8	-9±7	-22±21
PR ext.	400	8	30±10	-13±15	5±15	26±18	-4±12

Each value represents the mean±S.E. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  Significantly different from control.

**Table II**—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on diuretic effects in rats.

Drugs	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Urine volume (ml/day)	Increasing rate (%)
Normal	—	10	6.3±0.2	—
Control (Hydrochlorothiazide)	2	10	9.2±0.2***	46
PR ext.	100	8	6.9±0.5*	9
PR ext.	200	10	6.9±0.2**	10
PR ext.	400	8	6.4±0.1	2

Each value represents the mean±S.D. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, Significantly different from normal.

**Table III**—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on anti-diuretic effects of cadmium nitrate in rats.

Drugs	Dose mg/kg	Urinary volume (ml/day/100g B.W.)	Electrolyte Excretion(mg/dl/100g B.W.)			
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	(Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> )	Cl <sup>-</sup>
Normal	—	9.9±8.4	0.30±0.14	0.46±0.15	0.58±0.13	0.33±0.12
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> s.c.	10	4.2±2.6	0.05±0.03**	0.42±0.16	0.08±0.07***	0.11±0.05**
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext. p.o.	10+100	6.8±6.1	0.04±0.05**	0.45±0.22	0.11±0.02***	0.09±0.04***
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext.	10+200	7.5±4.6	0.03±0.02***	0.47±0.16	0.06±0.02***	0.10±0.03**
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext.	10+400	8.5±6.4	0.03±0.02***	0.48±0.12	0.07±0.02***	0.06±0.03***

Each value represents the mean±S.D. n=6. \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, Significantly different from normal

**Table IV**—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on muscle relaxant effects rodents increased by cadmium nitrate treatment.

Drugs	Methods Experimental animal(No.) Dose(mg/kg)	Pull-up test		Traction test			Rota rod test		
		rat(6)		rat(6)			mice(5)		
		time(sec.)	effect(%)	time(sec.)	A	effect(%)	time(sec.)	B	effect(%)
Normal	—	4.7±1.1	—	35±23	1	—	264±75	0	—
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s.c.)	10	7.5±1.3**	60	16±10	4	60	222±85	2	40
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext. (p.o.)	10+100	5.5±2.2	17	18±11	3	40	245±65	1	20
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> +PR ext.	10+200	7.2±4.4	53	29±29	3	40	274±34	0	0
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> +PR ext.	10+400	4.1±0.4***	0	18±5	1	0	251±54	0	0

Each value represents the mean±S.D. A; No. of rats falling within 15sec. B; No. of mice falling within 120sec. \*\*p<0.01, Significantly different from normal \*\*\* p<0.0001, Significantly different from cadmium nitrated group

순한 근이완효과만을 측정하는 실험방법으로서 약물투여 후 1시간후의 근이완효과는 Table IV와 같다. Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10mg/kg을 피하주사시 정상군에 비해 유의성있게 pull-up되는데 걸리는 시간이 지연됨으로써 근이완효과를 나타내었다. 그러나 갈근 부탄올엑기스 400 mg/kg p.o.로 투여시에는 이러한 근이완효과가 유의성있게 억제되므로 카드뮴 독성에 대한 해독효과를 나타내었다. (B)懸垂實驗—rat를 현수시킨후 낙하시간을 측정하여 근이완효과를 측정할 바 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10mg/kg

s.c. 단독투여시 정상군에 비해 낙하시간의 감소를 초래하였으나 통계적인 차이는 없었다(Table IV). 15초 미만 낙하하는 마리수를 이용하여 근이완효과를 판정한 바  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10mg/kg s.c. 단독투여시 정상군에 비해 약 60%의 근이완 효과를 나타냈으나 반면 같은 부탄올엑기스 100, 200, 400 mg/kg과 함께 투여시 각각 40%, 20%, 0%로 감소되는 경향을 나타내었다. (C) Rota-rod 實驗—Mouse에 있어  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  10mg/kg을 피하주사후 낙하시간을 측정한 바 Table IV와 같다.  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  단독투여시 약 40%가 근이완효과를 나타낸 반면, 같은 부탄올엑기스와 함께 투여한 군에서는 점차 감소하는 경향을 나타내었다. 한편  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  20mg/kg s.c.을 투여후 24시간 뒤에 카드뮴 단독투여군은 5마리중 3마리가 치사(60% 치사율) 되었으며 생존된 mice도 현저한 근이완효과를 (100%) 나타냈으나 같은 부탄올엑기스 400 mg/kg과 함께 투여시 40%치사율을 나타내었고 근이완효과도 33%만 나타내므로써 같은 부탄올엑기스에 의한 해독효과의 경향을 나타내었다. (4) 急性 毒性實驗— $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ 를 30 mg/kg에서부터 110 mg/kg s.c. 용량까지 7군으로 나누어 1회 투여한후 7일후의 치사량을  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  각각의 동일 용량과 같은 부탄올엑기스 200 mg/kg을 경구로 투여한 경우와 비교하였다.  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ 만 투여한 군에서는 91% (56마리중 51마리 치사)의 치사율을 나타냈으나 같은 부탄올엑기스와 함께 투여한 경우에는 73% (56마리중 41마리치사)의 치사율을 나타내어 같은 부탄올엑기스가 카드뮴독성에 대한 약간의 해독효과 경향을 나타내었다. 그러나  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  단독 및 같은 부탄올엑기스를 투여시 치사율이 용량의존성을 나타내지는 못했다.

#### 같은 부탄올엑기스와 $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ 1mg/kg s.c.

를 7일간 연속투여한 결과—(1) 체중 및 장기무게 변화—rat에 있어  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  1mg/kg을 1일 1회 피하주사로 7일간 연속투여시 체중변화와 7일후 심장 및 신장의 무게를 체중대비로 측정한 바 정상군의 체중증가에 비해  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  투여시 약간의 감소되는 경향을 나타내었으나 뚜렷한 차이가 없었다. 한편 심장과 신장의 장기무게에 있어서도 정상군 및  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  단독투여시에 비해 같은 부탄올 엑기스 투여시 유의성있는 차이가 없었다. (2) 血壓變化—정상 rat에  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  1mg/kg을 1일 1회씩 7일간 피하주사시 혈압의 일시 증가 경향을 나타내었으나 통계적인 차이는 없었다(Fig. 2). 같은 부탄올엑기스와 함께 투여시에도 정상군 및 대조군에 비해 유의성있는 차이는 없었으며 다만 같은 부탄올엑기스 200mg/kg 투여시 카드뮴 단독투여시에 비해 약간의 감소경향을 나타내었다. 한편 심박수의 변화에 있어서도 같은 부탄올 엑기스 투여시 정상군 및 대조군에 비해 유의성있는 차이는 없었으며 다만, 같은 부탄올엑기스 용량에 따라 일부 증가하는 경향을 나타내었다. (3) 血清 中 成分變化—rat에게  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  단독 및 같은 부탄올 엑기스를 7일간 연속 투여 후 血清 中 BUN, GOT, GPT, alkaline phosphatase, triglyceride, cholesterol 함량을 측정한 바  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  단독 투여시 정상군에 비해 유의성 있는 변화를 나타낸 성분은 없었으며 같은 부탄올엑기스를 함께 투여한 각군에 있어서도 정상군

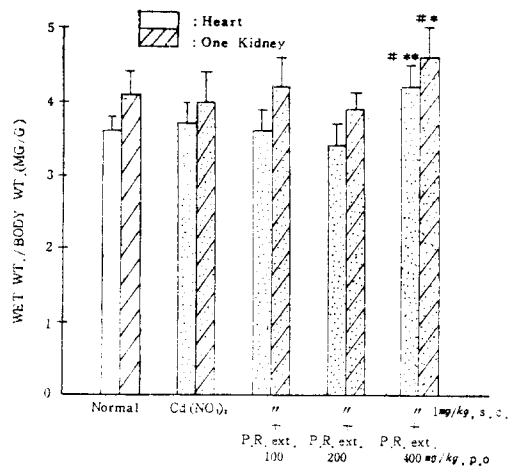


Fig. 2—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on the ratio of heart and kidney weight to body weight of rats treated by cadmium nitrate for 7 days. Vertical bars represent S.D. of the mean (n=6).

**Table V**—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on serum biochemical parameters of rats treated by cadmium nitrate for 7 days.

Drugs	Dose mg/kg	BUN (mg/dl)	GOT (Karmen unit)	GPT (Karmen unit)	Alkaline phosphatase (K.A. unit/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Cholesterol (mg/dl)
Normal	—	16.3±2.9	191.8±24.7	68.4±23.3	46.3±32.0	79.3±31.6	20.4±9.7
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s.c.)	1	13.5±4.4	188.4±13.4	72.8±15.1	22.9±12.1	57.3±27.9	22.7±8.3
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext. (p.o.)	1+100	11.2±4.4*	171.8±27.9	54.0±17.7	21.6±20.0	56.7±32.5	17.6± 6.1
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext.	1+200	12.7±2.0*	169.3±20.3	58.3± 7.4	22.2±10.8	66.0±20.1	28.8±18.4
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + PR ext.	1+400	16.7±2.6	207.9±25.2	86.8±11.3	28.9±11.3	97.9±21.6 <sup>#</sup>	31.5±21.0

Each value represents the mean±S.D. (n=5~6).

**Table VI**—Effect of *Puerariae Radix* butanol extract on cadmium ion contents in serum and urine of rat treated by cadmium nitrate for 7 days.

Drugs	Dose(mg/kg)	Cd <sup>#</sup> concentration(ppm)	
		serum	urine
Normal	—	0.321±0.264	0.121±0.033
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s.c.)	1	0.781±0.229	0.224±0.084
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> +PR ext. (p.o.)	1+100	0.653±0.161	0.248±0.114
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> +PR ext.	1+200	0.618±0.321	0.201±0.086
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> +PR ext.	1+400	0.536±0.222	0.352±0.241

Each value represents the mean±S.D. (n=5~6).

및 카드뮴 단독투여시에 비해 뚜렷한 차이를 나타낸 것은 없었다(Table V). (4) 血清 및 尿中 Cd<sup>#</sup> 함량—7일간 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 1mg/kg s.c.를 단독 또는 갈근 부탄올 엑기스 100, 200, 400mg/kg p.o.와 함께 투여한 후 혈청 및 뇨중 카드뮴 함량을 측정하 바 Table VI와 같다. 혈청중 정상군의 카드뮴이온 함량은 0.321 ppm인데 반해 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 단독으로 처치한 군에서는 0.781 ppm으로 증가 경향을 나타내었다. 갈근 부탄올엑기스 투여시 용량에 따라 점차 감소되는 경향을 나타내었으나 정상군 및 대조군에 비해 통계적인 차이는 없었다. 한편 뇨중의 카드뮴이온 함량은 정상군에 비해 Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 단독처치시 유의성있게 증가되었으며, 유의성있는 차이는 없었으나 갈근부탄올엑기스 100, 400 mg/kg를 투여시 증가경향을 나타내었다. 즉 갈근 부탄올엑기스의 투여에 의해 혈청중 카드뮴농도는 감소되고 뇨중의 카드뮴 배설량은 증가되는 경향을 나타내었다.

### 考 察

以上の 내용을 종합하여 보면 갈근 부탄올엑기스는 SHR에 1회 경구투여時 100, 400mg/kg p.o.에서 血壓降下效果를 나타냈으나 용량 의존성을 나타내지 못했다. 이는 실험상의 오차에 기인한 것으로 고려된다.

한편 카드뮴 1 mg/kg s.c.를 7일간 정상 rat에 연속투여시 혈압증가 경향을 나타냈으나 통계적 차이는 없었으며 갈근 부탄올엑기스와 함께 투여한 群에서도 카드뮴 단독투여群에 비해 유의성 있는 降壓效果가 인식되지 않았다. 본 실험에서 카드뮴의 7일간 투여에 의해 血壓의 유의성있는



상승을 초래하지 못한 理由에는 정확한 용량의 선택과 보다 장기간(1년 이상)의 처치를 하지 못한 원인도 고려된다. 기 보고<sup>21,22)</sup>에 의하면 rat에게 食水中 0.1~2.0 ppm 농도의 카드뮴을 공급한 바 血壓이 상승되었다 하였으며 이 以上 농도에서는 오히려 血壓의 減少를 초래하고 이 以下 농도에서는 血壓의 變化가 없는 것 같다고 하였다. 또한 이러한 rat의 실험결과와는 달리 人體에 있어 신장내 카드뮴의 蓄積과 高血壓과의 상관성이 없다는 보고도 있다.<sup>23)</sup> 이렇듯 아직까지 高血壓과 카드뮴의 상관성은 입증되지 못한점이 많다. 반면 갈근 부탄올엑기스를 단독투여시 尿量の 증가를 초래하였으며 카드뮴과 함께 투여시에도 카드뮴 단독투여시 초래된 尿量の 減少를 억제하는 경향을 나타내었다. 본 실험에서 카드뮴처치시 尿量 및  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ 의 배설량이 현저히 減少된 결과는 카드뮴에 急性으로 노출시 체액의 減少를 초래한다는 기 보고와 일치되었다.<sup>24)</sup>

한편, 카드뮴 중독에 기인된 이따이이따이 질병시 腰椎의 통증, 다리근육의 통증, 뼈에 대한 통증등을 초래하며 골격의 非正常化가 나타난다고 하였다. 또한 카드뮴을 急性攝取時 비정상적인 痙攣을 초래한다 하였으며 본 實驗 중에서도 cross-legged 증상을 관찰할 수 있었다. 또한 이러한 근이완효과는 갈근 부탄올 엑기스를 투여시 減少함으로써 해독효과의 경향을 나타내었다.

cadmium nitrate를 10 mg/kg s.c.를 1회 투여시 정상군에 비해 현저한 체중감소를 초래하였다. 이것은 기 보고<sup>24)</sup>된 體液의 減少, 설사, 키성장의 감소와 함께 골격의 非正常을 초래한다는 내용과 일치하였다. 그러나 cadmium nitrate를 1 mg/kg씩 7일간 연속하여 피하 주사한 群에서는 정상군에 비해 뚜렷한 체중의 감소를 나타내지 못했다. 이것은 1회에 과량 섭취시 뚜렷한 카드뮴 독성이 나타나나 소량씩 7일 정도의 단기간 내에서는 현저한 독성을 나타내지 못하고 축적되는 것으로 고려된다. 본 실험에서도 cadmium nitrate 10 mg/kg s.c. 1회 투여시 나타난 체중증가, 항이노효과, 근이완효과, 치사율 등은 갈근 부탄올 엑기스가 해독되는 경향을 보여주었으나 cadmium nitrate 1 mg/kg s.c.를 7일간 연속투여한 경우에는 체중 변화, 혈압변화, 혈청성분변화 등에서 뚜렷한 毒性을 초래하지 못함으로써 갈근의 해독효과도 역시 나타내지 못했다. 이것은 카드뮴의 투여량이 1 mg/kg으로 적었기 때문에 혈청성분의 변화가 없었던 것으로 思料된다. 한편 카드뮴 단독처치시 정상군에 비해 혈청중 카드뮴 함량의 증가를 초래하였으나 갈근 부탄올엑기스와 7일간 연속투여시 점차 감소되는 경향을 보여 주었다. 이것은 갈근 부탄올 엑기스의 利尿效果와 상관되어 카드뮴의 尿中배설량 증가에 기인된 것으로 고려된다.

한편, 사람의 경우 카드뮴에 노출시 全血中 카드뮴 含量이 1~10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  정도 였다고 보고되었다.<sup>25)</sup> 본 실험의 경우 상당히 높은 결과치(35~78 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )의 경우를 나타냈으나 이것은 全血이 아니라 血清中 含量이며 (적혈구 중에는 카드뮴이 거의 포함되지 않음<sup>24)</sup>), 또한 種에 따른 차이에 기인된 것으로 고려된다.

## 結 論

1) 갈근 부탄올 엑기스 100, 200, 400mg/kg p.o.를 SHR에 1회 투여시 일부 血壓降下效果를 나타냈으며, 정상 rat에 있어서는 利尿效果를 나타내었다.

2) 갈근 부탄올 엑기스 100, 200, 400mg/kg p.o.와 동시에 cadmium nitrate 10 mg/kg, s.c.를 1회 투여시 카드뮴에 의한 체중감소, 抗利尿效果, 筋弛緩效果가 갈근 부탄올 엑기스에 의해 억제되었으며, 급성독성 실험에서 갈근 부탄올 엑기스에 의한 해독효과 경향을 나타내었다.

3) 반면에 cadmium nitrate 1 mg/kg, s.c.를 7일간 연속 투여시 체중변화, 血壓變化, 血清成分變化에서 뚜렷한 카드뮴의 독성을 초래하지 못하였으며, 또한 갈근 부탄올 엑기스 100, 200, 400

mg/kg, p.o.와 동시에 7일간 연속투여시에도 갈근부탄을 엑기스에 의한 해독효과를 나타내지 못했다.

## 文 獻

1. P. Nicaud, A. Lafitte and A. Cros, Les troubles de l'intoxication chronique par le cadmium. *Archs Mal. prof. Med. trav.* **4**, 192(1942).
2. L. Friberg, Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust, *J. ind. Hyg. Toxic.* **30**, 32(1948).
3. E.L. Baker, W.A. Peterson, J.L. Holtz, C. Coleman and P.J. Landrigan, Subacute cadmium intoxication in jewelry workers; An evaluation of diagnostic procedures. *Arch. Environ. Health.* **173**, (1979).
4. K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Petersdorf and J.D. Wilson, *Harrison's principles of internal medicine*, 9th ed. McGraw-Hill, New York, (1980).
5. H.M. Perry, G.S. Think and E.F. Perry, Biology of cadmium from symposium on trace elements, *Med. Clin. North. Am.* **60**, 759(1976).
6. M. Carruthers and B. Smith, Evidence of cadmium toxicity in a population living in a zinc-mine area, *Lancet*, **1**, 845(1979).
7. H.M. Perry, *Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* **20**, 254(1961).
8. H.A. Schroeder, *J. Chronic. Dis.* **18**, 647(1965).
9. H.A. Schroeder, *Amer. J. Physiol.* **207**, 62(1964).
10. H.A. Schroeder, S.S. Kroll, J.W. Little, P.O. Livingstone and M.A.G. Myers, *Arch. Environ. Health.* **13**, 788(1966).
11. 山根靖弘, 有害性 金屬とは 何か. *藥局*, **35**, 1141(1984).
12. S. Shibata, M. Harada and T. Murakami, Constituents of Japanese and Chinese crude drugs II. Antispasmodic action of the constituents of Puerariae Root, *Yakugaku Zasshi*, **79**, 863(1959).
13. K. Miura, R. Takeda, H. Nakamoto and H. Saito, The chemical and pharmacological study of Puerariae Radix. *應用藥理*, **5**, 247(1971).
14. C.Y. Zeng, L.Y. Zhang, Y.P. Zhou and L.L. Fan, *Chunghua I Hsueh Tsa Chin.* **59**, 479(1979).
15. L.L. Fan, G.Y. Zeng, Y.P. Zhou, L.Y. Zhang and Y. Cheng, *Chin. Med. J.* **95**, 145(1982).
16. J.V. Levy, Beta adrenergic receptor blocking drugs in spontaneous hypertension, *Am. J. Med.* **61**, 779(1976).
17. S.T. Kau, J.R. Keddie and D. Andrews, A method for screening diuretic agents in the rat, *Journal of Pharmacological Methods*, **11**, 67(1984).
18. R.M.J. Deacon and C.R. Gardner, The pull-up test in rat; A simple method for evaluating muscle relaxation, *Journal of Pharmacological methods*, **11**, 119(1984).
19. S. Kawajiri, H. Kojima and A. Akashi, A comparison of the effects of baclofen and some other muscle relaxants on alfa rigidity in rats, *Folio Pharmacol. Japan*, **83**, 263(1984).
20. B.J. Jones and D.J. Robert, The quantitative measurement of moter incoordination in naive mice using an acceleration rota rod. *J. Pharmac.* **20**, 302(1968).
21. S.J. Kopp, T. Glonek, H.M. Perry, M. Erlanger and E.F. Perry, Cardiovascular actions of cadmium at environmental exposure levels. *Science*, **217**, 837(1982).
22. H.M. Perry, M. Erlanger and E.F. Perry, Increase in the systolic pressure of rats chronically fed cadmium, *Envir. Hlth Perspect*, **28**, 251(1979).
23. K. Ostergaard, Renal cadmium concentration in relation to smoking habits and blood pressure, *Acta med. scand.* **203**, 379(1978).
24. A. Bernard and R. Lauwerys, Cadmium in human population, *Experientia*, **40**, 143(1984).
25. L. Friberg, M. Piscator, G.E. Nordberg and T. Kjellstrom, *Cadmium in the environment*, CRC Press, Cleveland pp.1-247(1974).