

흰쥐에서 Merthiolate로 인한 수은의 체내 분포에 미치는 Sodium Selenite의 영향

*孫東憲 · 金澄春 · 許文寧 · 朱王基 · *許仁會

*中央大學校 藥學大學 · 江原大學校 藥學科

(Received June 23, 1985)

Effects of Sodium Selenite on Merthiolate-induced Mercury Distribution in Rat.

*D.H. Sohn, H.C. Kim, M.Y. Heo, W.K. Jhoo and *I. H. Huh.

*College of pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151 and Department of pharmacy,
Kang Weon National University, Chuncheon 200, Korea

Abstract— 0.1%-Merthiolate solutions were applied to rats with or without sodium selenite. Rat organs were excised under ether anesthesia. Mercury contents in rat tissues were determined by quartz tube combustion gold amalgamation method. Mercury contents were accumulated at about 3-fold in the brain, 143-fold in the kidney, 62-fold in the blood cell, and 22-fold in the liver than those of untreated rats respectively, on the 1st day after application of merthiolate for 7 days. On the other hand, the addition of sodium selenite caused a shift in the tissue mercury distribution. Our study showed that simultaneous administration of sodium selenite increased the accumulation of mercury in the brain, but became to decrease it after 9 days, while decreased it in the kidney, but grew to increase it, respectively.

유기수은은 그 중독으로 인해 일본, 이라크 등지에서 이미 많은 희생자가 발생한 바 있다.^{1,2)} 또한 水銀 皮膚塗布劑의 독성도 현저하여 기저귀皮膚疹(Napkin rash) 치료에 수은연고제의 適用 및 臍헤르니아(Omphalocele) 치료에 merbromin의 適用으로 인한 독성³⁻⁵⁾은 최근⁶⁾에도 심각하다. 저자들은 水銀 皮膚塗布劑의 독성을 精査하기 위한 일환으로 0.1% merthiolate 용액을 백서피부에 일정기간 塗布후, 생체시료중의 총수은 분석법중 가장 감도가 높고, 간편한 석영관연소—금—아말감법⁷⁾에 의해 각 장기별로 수은이 어느정도 축적되는지를 관찰함과 동시에 수은중독으로 인한 사망율, 체중감소 및 腎障害등에 현저한 減毒效果가 있다고 알려진 Selenium염⁸⁻¹¹⁾을 동시에 투여하여 변화되는 장기별 수은축적을 비교 검토하였다.

실 험 방 법

시료 및 시약—Merthiolate(sigma), sodium selenite(sigma) 모두 0.9% saline에 용해시켜 사용했고, 1ppm 수은표준용액은 日本 關事化學의 원자흡광용 수은표준액을 희석시켜 사용하였다.

실험동물—2주이상 동일한 조건하에서 사육한 S.D. 系 흰쥐(150~200g)를 雌雄 구별없이 사용하였고, 흰쥐의 등부분을 직경 약 5cm크기로 털을 깎은 후 FHSA(Federal hazardous substances act)¹²⁾에 따른 피부자극 방법에 의해 찰과상피부(abraded skin)를 만들어 매일 merthiolate(2mg/2ml/kg)를 皮膚塗布 시켰고, sodium selenite는 매일 피하주사로 투여(0.4mg/2ml/kg)하였다.

장기별 총수은의 정량—全群을 에텔로 마취후 heart puncture로 채혈하고, 적출장기를 細切

해 0.9% saline 용액에 보관하고, 각장기별로 10~20mg씩 취해, 田中 克彦¹³⁾이 설정한 정량조건에 의한 석영관-극-아말감법(日本 杉山元醫理器의 水銀分析裝置 MV-250과 MV-253 mercury vapor meter를 이용)으로 1장기당 3회씩 정량후 그 평균치를 data에 사용하였다.

실험 결과 및 고찰

Table I은 連3日과 連7日間 merthiolate만을 皮膚塗布한 후(이하 Mt군이라 略함) 및 merthiolate와 sodium selenite를 동시투여한 후(이하 Mt+Se군으로 略함) 시일경과에 따른 장기별 수은 농도(ppm)를 나타낸 것이다. 3일투여종료 1일후에 Mt군 및 Mt+Se군의 총수은은 무처리군에서 보다 각각 腦에 약 3배 및 3.5배, 腎에 약 31.5배 및 11배, 혈구에 약 23배 및 16배, 肝에 약 17배 및 21배나 축적되었고, 腦에서는 sodium selenite의 투여로 인한 총수은의 변화는 거의 인정되지 않았지만, 투여종료 10일후에는 총수은이 0.28ppm에서 0.15ppm으로 유의성 있게 감소($p <$

Table I-Changes of mercury content(ppm) in rat tissues after application of merthiolate without sodium selenite.

| Administered days | Treat-ments Day after last administration | Organs | | Kidney | | |
|-------------------|--|------------|------------|-----------|------------|------------|
| | | Brain | | Blank | Mt # | Mt+Se |
| 3 days | 1st | 0.08±0.02 | 0.25±0.04 | 0.28±0.02 | 11.36±1.32 | 4.02±0.72 |
| | 10th | | 0.15±0.02 | 0.15±0.01 | 18.70±2.46 | 20.70±2.17 |
| 7 days | 1st | 0.08±0.02 | 0.25±0.03 | 0.49±0.05 | 51.54±8.55 | 12.01±0.92 |
| | 10th | | 0.24±0.02 | 0.32±0.02 | 30.98±2.58 | 46.10±5.67 |
| Administered days | Treat-ments Day after last administration | Organs | | Liver | | |
| | | Blood cell | | Blank | Mt | Mt+Se |
| 3 days | 1st | 0.49±0.08 | 11.35±1.21 | 7.81±1.19 | 1.90±0.13 | 2.36±0.29 |
| | 10th | | 6.47±1.59 | 7.07±0.74 | 1.05±0.17 | 0.97±0.12 |
| 7 days | 1st | # | 30.22±2.12 | 9.85±1.20 | 2.38±0.21 | 2.56±0.27 |
| | 10th | | 13.57±1.88 | 8.50±0.54 | 2.15±0.26 | 2.67±0.26 |

Each value represents mean±S.E. of 6 animals. ppm of mercury is shown on the basis of wet tissue weight. Treatment-Blank: untreated group, Mt: merthiolate 2 mg/kg/day once every 24 hr (dermal application),

Se: sodium selenite 0.4 mg/kg/day once every 24 hr (subcutaneous injection).

The difference between two values is significant as follows, * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$, # $P < 0.01$, ## $P < 0.001$, respectively.

0.01)되었다. 3일 투여종료 1일 후의 腎에서는 sodium selenite가 투여됨으로써 총수은이 11.36 ppm에서 4.02ppm으로 유의성있게 감소($p < 0.01$)되었다가, 투여종료 10일 이후에는 4.02ppm에서 20.27ppm으로 유의성 있게 증가($p < 0.001$)되었다. 반면에 肝에서는 sodium selenite가 투여됨으로써 투여종료 10일후에 2.36ppm에서 0.97ppm으로 유의성있게 감소($p < 0.001$)되었다.

連 7日 투여종료 1일후의 Mt군 및 Mt+Se군의 총수은은 무처리군에서 보다 각각 腦에 약 3배 및 5배, 腎에 약 143배 및 33배, 血球에 약 62배 및 20배, 肝에 약 22배 및 23배나 축적되었고, 連 3日間 투여시 보다 腎과 血球에 더욱 현저한 축적을 볼 수 있었고 孫동¹⁴⁾이 連 15日間 red mercuric sulfide(5mg/5ml/kg·day)를 경구투여시보다도 腎에 약 33배, 肝에 약 16배, 腦에 약 2배나 더 축적된 것이었다. 또한 腦의 경우 투여종료 1일후 및 10일후의 변화는 거의 없지만, sodium selenite가 투여됨으로써 1일후에는 0.25ppm에서 0.49ppm으로 유의성있게 증가($p < 0.02$)됐다가, 10일후에는 0.49ppm에서 0.32ppm으로 유의성있게 감소($p < 0.05$)되었다. 이는 連 3日 투여시와 같은 양상이며 sodium selenite의 투여는 腦內의 수은축적을 억제시킨다고 생각된다. 腎의 경우도 連 3日 투여시와 같은 양상으로, sodium selenite가 함께 투여됨으로써 투여종료 1일후에 51.54ppm에서 12.01ppm으로 유의성있게 감소($p < 0.01$)되었다가, 투여종료 10일후에 12.01ppm에서 46.10ppm으로 유의성있게 증가($p < 0.001$)했는데, 이는 小宮 和英등이¹⁵⁾ 무기수은제인 mercuric chloride와 sodium selenite를 동시에 흰쥐에 투여 후 14일에 腎에서 나타나는 총수은변화와 동일양상이었다. 腎에서의 변화는 腦에서의 변화와는 달리, sodium selenite가 투여됨으로써 수은축적이 촉진, 증가되므로 보다 장기적 관찰이 필요하다고 생각된다. 血球에서는 sodium selenite의 동시투여로 투여종료 1일후에는 30.22ppm에서 9.85ppm으로 유의성있게 감소($p < 0.001$)되었으나, 투여종료 10일후에는 유의성있게 수은축적을 억제하지 못했고, 오히려 Mt군에서 30.22ppm에서 13.57ppm으로 유의성있게 감소($p < 0.01$)되었다. 따라서 본 실험결과에 나타난 바와 같이 sodium selenite의 동시투여로 인한 수은의 체내 분포변화만으로는 selenium의 減毒作用을 설명할 수 없으며, merthiolate의 계속적인 適用은 신증을 요한다고 본다.

결 론

유기수은제인 merthiolate용액을 계속해서 皮膚에 塗布時 체내장기로의 수은의 축적도를 조사할 목적으로 흰쥐를 대상으로 merthiolate(2mg/2ml/kg/day)를 皮膚에 塗布 후 각 장기별 총수은을 정량한 바 무처리군에 비해 連 7日間 투여한 군에서는 腎에 무려 약 143배의 수은이 축적되는 등, 腎 > 血球 > 肝 > 腦의 순으로 현저하게 축적되었으며, 수은중독에 減毒效果가 있다고 알려진 selenium염(sodium selenite)을 동시에 투여한 결과, 흰쥐체내의 수은분포에 현저한 변화를 주었다. 즉, merthiolate만을 適用할 때를 기준으로 보면, 連 7日 투여종료 1일후의 腦에서는 약 2배($p < 0.02$)로 腎에서는 약 1/4배($p < 0.01$)로, 血球에서는 약 1/3배($p < 0.001$)로 수은이 축적되었으나, 10일후에는, 오히려 腦에서 약 3/5배($p < 0.05$)로 됨으로써 수은축적이 억제되었고, 腎에서는 약 4배($p < 0.001$)로 됨으로써 수은축적이 촉진되었다.

문 헌

1. F. Bakir, S.F. Damulji, L. Aminzaki, M. Matadulha, A. Kahalidi, N.Y.A. Rawi, S. Tiriti, H.I. Dahir, T.W. Clarkson, J.C. Smith and R.A. Doherty, Methyl mercury poisoning in Iraq. *Science* 81, 230 (1973).

2. T.B. Ethyl, Alkyl mercury contamination of foods. *J.A.M.A.* **215**, 287 (1971).
3. G.V. Feldman and P.F. Harris, Pink disease. *Br. Med. J.* **1**, 977 (1966).
4. J.B.F. Stephenson, P.H.W. Rayner and N. Kesaree, Pink disease. *Br. Med. J.* **1**, 1110(1966).
5. T.F. Yeh, R.S. Pildes, H.V. Firor and P.B. Szanto, Mercury poisoning from mercurochrome therapy of infected omphalocele. *Lancet.* **1**, 210 (1978).
6. J.A. Clark, A.G. Kasselberg, A.D. Glick and J.A. Oneil, Mercury poisoning from merbromin therapy of omphalocele. *Clin. Ped.* **21**, 445 (1982).
7. 濱口博, 環境汚染物質シリーズ, 水銀, 日本化学會編, 丸善株式會社, 東京, p.59 (1977).
8. G.S. Stoewsand, C.A. Bache and D.J. Lisk, Dietary selenium protection of methylmercury intoxication of Japanese quail. *Bull. Environ. Con. Toxicol.* **11**, 152 (1974).
9. H.E. Ganther, C. Goudie, M.L. Sunde, M.J. Kopecky, P. Wagner, S.H. Oh and W.G. Hoekstra, Selenium: Relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna. *Science.* **175**, 1122(1972).
10. J. Parizek and I. Ostadalova, The protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication. *Experientia.* **23**, 142(1967).
11. K. Miura, R. Mori and N. Imura, Effects of selenium on mercury-induced renal lesions and on subcellular mercury distribution. *Ecotoxicol. Environ. Safty* **5**, 351(1981).
12. A.W. Hayes, *Principles and Methods of Toxicology*, Raven Press, New York, p.210 (1982).
13. 申中 克彦, 深谷 勝久, 福井 昭三, 菅野 三郎, 石英管燃焼・金アマルガム法による魚肉および底質中の總水銀の定量條件の設定, 衛生化學. **20**, 344(1974).
14. 孫東憲, 崔永鎬, Red mercuric sulfide 投與後의 白鼠體內 水銀分布에 관한 연구. 약학회지 **26**. 253(1982)
15. 小官 和英, 佐藤 彌子, 河内 佐十, 水銀とセレン同時投與時の ラット組織における 兩元素의 蓄積と排泄. 衛生化學, **29**, 158 (1983).