

우라늄오염에 의한 신부전증에 미치는 제염제의 방호효과

김태환 · 정인용 · 김성호 · 김경중 · 방효창 · 류성렬 · 진수일

원자력 병원, 한국원자력연구소

요 약

원자력산업의 시설증대로 우라늄 오염의 가능성이 증가되고 있음에도 불구하고 종사자 및 국민에 대한 안전대책 및 의료적 처치에 관한 연구가 매우 미흡한 실정에 있어 이에 대한 응급처치방안을 수립코자 우라늄을 투여한 후 제염제를 투여하여 관찰하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 우라늄오염에 의한 체중변화에 미치는 제염제의 영향에 있어서 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군과 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 dithiothreitol을 투여한 군에서는 우라늄단독투여군에 비해 체중이 현저하게 증가하였다($P < 0.05$).
2. 모든 실험군은 우라늄오염에 의한 음수량과 배뇨량의 변화를 유의성 있게 호전시켰으며($P < 0.05$), 특히 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군과 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 dithiothreitol을 투여한 군이 가장 높은 증가경향을 나타냈다($p < 0.05$).
3. 우라늄오염에 의한 BUN농도 변화에 미치는 제염제의 효과는 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군과 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 dithiothreitol을 투여한 군이 공히 우라늄단독투여군보다 BUN 농도가 매우 감소되었다($P < 0.01$).
4. 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 dithiothreitol을 투여한 군은 우라늄오염에 의한 serum creatinine의 농도증가를 유의하게 감소시켰으나 ($P < 0.01$), sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군은 다소 감소하는 경향으로 나타났다.
5. 우라늄오염에 의한 urine creatinine농도 변화에 미치는 제염제의 효과에 있어서 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군과 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 dithiothreitol을 투여한 군에서는 우라늄단독투여군에 비해 creatinine의 배설이 상당히 증가하였다($P < 0.05$).
6. 우라늄오염에 의한 신장의 소견에 있어 우라늄단독투여군은 근위곡세뇨관상피의 공포화 및 종창, microvilli와 brush border의 손실, 세뇨관 상피의 피사가 관찰되었으며, 간장의 충혈, 중심성 피사 및 모세관 확장증도 관찰되었다. 그리고 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군과 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 dithiothreitol을 투여한 군에서는 우라늄 단독투여군에 비해 높은 방호효과가 관찰되었으나 다른 실험군에서는 큰 효과가 없는 것으로 나타났다.

결론적으로 우라늄의 체내오염시에는 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 가능한 빨리 병행투여하거나 dithiothreitol을 체내오염후 30분이 지나서 투여하는 방법이 우라늄오염에 대한 제염에 매우 유효할 것으로 생각되며, 특히 우라늄에 의한 인체장해를 유의하게 경감시켜줄 것으로 사료되었다.

서 론

원자력산업의 발달과 함께 핵시설의 점진적인 증가로 우라늄을 비롯한 많은 방사성 동위원소에

의한 불의의 체내오염사고가 빈발하고 있어 인류의 생명과 자연환경의 보존을 위한 방호 및 의료적 안전대책 연구가 많이 이루어지고 있지만 아직 명확한 처치 방안이 개발되지 못한 상황이

있으며, 특히 원자력발전소의 시설확충으로 인한 우라늄의 이용증가로 우라늄광산과 우라늄처리 및 제조공장의 종사자 및 인근주민들의 체내오염이 생초를 섭취한 젖소의 우유나 음식을 통한 경구오염[1], 공기중으로 비산된 분진흡입에 의한 경비오염[2] 그리고 손상된 피부를 통한 경피오염[3,4] 등을 통하여 일어날 가능성이 매우 높아 사실상 그 지역의 환경과 대기오염으로 심각한 상태에 이르고 있다. 비록 우라늄원석의 비방사능은 낮지만 체내에 섭취된 우라늄은 장기간 체내 잔류하므로 신장의 기능부진, 세뇨관 괴사 그리고 악성 골종양이 유발한다고 하였다.

이와 같이 방사성 동위원소의 오염에 대한 제염방안을 시급하게 강구해야 하는 어려운 상황에 있지만, 아직까지는 우라늄의 체내오염에 대한 제염제[5]로는 IAEA와 NCRP 등 [6,7]에서 권고하고 있는 sodium bicarbonate가 있으나 큰 효과가 없을 뿐만아니라 아직 유효한 치료약제가 개발되지 못한 실정에 있다.

이에 본 연구는 우라늄의 체내오염에 대한 응급처치방안을 수립코자 우라늄 $^{238}\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 를 투여함과 동시에 sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , dithiothreitol 그리고 생리적 식염수를 각각 투여하여 각 제염제간의 효과를 비교관찰하였던 바 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험동물 : 실험동물로는 약 2kg의 음성 비근 교계 Newzealand White rabbit(전일본양토농협복지회, A 520-1) 38마리를 공시하여 stainless로 제작된 metabolic cage에 사육하였으며, 급역사료로는 육성포유동물 펠렛(신촌사료)을 공급하고 음수는 자유롭게 섭취시켰다.

우라늄 및 투여약제 : 우라늄은 $^{238}\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (BDH Chemicals Ltd Poole, England)를, 투여약제로는 CaNa_2DTPA (동인화학연구소), sodium bicarbonate(Shinyo Pure Chemicals Co.), dithiothreitol (Sigma Chemical Co., 이하 DTT로 약) 및 생리적 식염수 (대한중외제약)등을

사용하였다.

투여용량 및 방법 : 우라늄의 체내오염은 가토의 이정맥에 우라늄 4.5mg/kg을 투여한 후 sodium bicarbonate 200mg/kg[6], CaNa_2DTPA 240mg/kg[6], dithiothreitol 15.4mg/kg[8]을 동시 투여하거나 체내오염후 30분에 각각 투여하였으며, 또한 생리식염수 37.4ml/mouse[6]을 동시에 복강내 투여하여 비교관찰하였다. 대조군으로는 우라늄 4.5mg/kg을 단독투여하여 동시에 관찰하였다.

생화학적 검사 : 체내오염 후 0시간과 1일, 3일, 그리고 6일에 각각 뇨와 혈액을 채취하여 blood urea nitrogen(이하 BUN로 약), serum creatinine 그리고 urine creatinine을 측정함과 동시에 급수량, 체중의 증감 및 뇨배설량 등을 관찰하였으며, 모든 통계는 T-test로 처리하였다.

조직학적 검사 : 상기와 같이 실시한 후 각 실험장기를 10% formalin에 고정하고 paraffin포매 절편을 만들어 H-E 염색등을 실시한 후 광학현미경적으로 관찰하였다.

결 과

우라늄의 체내오염에 대한 sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT 그리고 생리적 식염수의 방호효과를 경시적으로 비교관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

우라늄오염에 의한 체중변화에 미치는 제염제의 영향은 표 1에서 나타난 바와 같이 우라늄단독투여군은 시간경과에 따라 체중이 현저하게 감소되는 경향으로 나타났으며($P<0.05$), 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군에서는 대조군에 비해 체중이 증가하는 경향으로 관찰되었으나($P<0.01$) 다른 실험군에서는 대조군과 큰 차이가 없었다.

우라늄오염에 의한 음수량과 배뇨량의 변화에 대해서는 표 2와 표 3에서 밝혀진 바와 같이 우라늄단독투여군의 음수량과 배뇨량은 점진적으로

Table 1. Effect of sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT or saline on body weight of rabbits following intravenous injection of uranium as uranyl nitrate

Group	UN ^a -alone	UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		Saline		UN + Saline
		0 hour ^b	0.5 hour ^c	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	UN + Sodium bicarbonate	UN + Saline	
Control	2.4±0.1	1.9±0.1	1.9±0.1	2.0±0.1	2.3±0.4	2.3±0.3	2.0±0.3	2.4±0.3	2.1±0.2	
1 day	2.1±0.1 ^d	1.7±0.1	1.7±0.2	1.9±0.3	2.2±0.2	1.9±0.4	2.1±0.4 ^e	2.5±0.4 ^e	2.1-0.1	
3 day	2.1±0.2	1.7±0.1	1.6±0.2	1.7±0.4	1.9±0.2	2.0±0.1	2.3±0.4	2.5±0.2	2.0±0.1	
6 day	2.0±0.3	1.6±0.1	1.6±0.2	- ^f	- ^f	2.0±0.3	2.0±0.5	2.3±0.3	1.9±0.1	

a: Abbreviation used is: UN=uranyl nitrate.
 b: Administered simultaneously with UN injection.
 c: Administered 30 minutes after UN injection.
 d: Significantly different from control value (P<0.05).
 e: Significantly different from untreated group at some time interval (P<0.01).
 f: Not measured.

Table 2. Effect of sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT or saline on fluid intake of rabbits following intravenous injection of uranium as uranyl nitrate

Group	UN ^a -only	UN + Sodium bicarbonate		UN + DTT		Saline		UN + Saline
		0 hour ^b	0.5 hour ^c	0.5 hour	UN + Sodium bicarbonate	UN + Saline		
Control	366.7±115.5	366.7±17.6	334.3±41.8	270.0-19.7	313.3±98.1	466.7±57.0		
1 day	160.0±36.1 ^d	270.0±20.0	225.0±47.7	366.7±98.6 ^e	300.0±20.8 ^e	313.3±57.7		
3 day	85.0±21.2	150.0±30.4	165.0±31.2	426.7±11.2	253.3±61.1	163.3±15.3		
6 day	42.0±12.3	83.3±47.3	86.7±47.3	183.3±28.9	180.0±15.6	133.3±28.9		

a: Abbreviation used is: UN=uranyl nitrate.
 b: Administered simultaneously with UN injection.
 c: Administered 30 minutes after UN injection.
 d: Significantly different from control value (P<0.05).
 e: Significantly different from untreated group at some time interval (P<0.05).

Table 3. Effect of sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT or saline on the urine volume of rabbits following intravenous injection of uranium as uranyl nitrate

Group	UN ^a - alone	UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		Saline		UN + Saline
		UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		UN + Sodium bicarbonate		
		0 hour ^b	0.5 hour ^c	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	
Control	135 ± 7.1	165 ± 21.8	82.7 ± 32.6	76.7 ± 15.3	127 ± 20.3	120 ± 26.5	133.3 ± 44.1	190 ± 36.1		
1 day	95.3 ± 3.5 ^d	210.0 ± 17.4	96.7 ± 33.3	130.0 ± 5.0	190.2 ± 27.3	203.3 ± 70.2 ^e	275.5 ± 52.6 ^e	196.7 ± 25.2		
3 day	76.0 ± 10.3	155.0 ± 27.3	72.5 ± 3.5	95.0 ± 35.4	209.2 ± 30.3	238.3 ± 54.8	175.2 ± 1.3	77.5 ± 3.5		
6 day	25.0 ± 8.6	77.5 ± 3.5	— ^f	— ^f	130.8 ± 15.2	126.7 ± 7.6	165.0 ± 17.3	75.0 ± 8.7		

a : Abbreviation used is : UN = uranyl nitrate.

b : Administered simultaneously with UN injection.

c : Administered 30 minutes after UN injection.

d : Significantly different from control value ($P < 0.05$).

e : Significantly different from untreated group at some time interval ($P < 0.05$).

f : Not measured.

Table 4. Effect of sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT or saline on BUN concentration of rabbits following intravenous injection of uranium as uranyl nitrate

Group	UN ^a - alone	UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		Saline		UN + Saline
		UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		UN + Sodium bicarbonate		
		0 hour ^b	0.5 hour ^c	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	
Control	22.9 ± 2.2	22.7 ± 3.7	20.1 ± 3.4	19.6 ± 1.7	18.9 ± 1.3	29.1 ± 3.2	29.1 ± 6.2	23.4 ± 3.9		
1 day	84.6 ± 13.0 ^d	44.0 ± 1.1	53.9 ± 1.9	49.6 ± 5.5	44.2 ± 11.9	46.9 ± 3.8 ^e	45.7 ± 6.1 ^e	27.9 ± 8.6		
3 day	191.8 ± 21.6	112.7 ± 52.6	184.2 ± 11.1	146.2 ± 19.2	206.3 ± 3.6	167.5 ± 15.9	179.8 ± 21.7	185.1 ± 11.9		
6 day	270.4 ± 86.8	117.1 ± 30.8	203.7 ± 32.3	— ^f	— ^f	191.9 ± 19.7	197.1 ± 39.6	284.6 ± 33.1		

a : Abbreviation used is : UN = uranyl nitrate.

b : Administered simultaneously with UN injection.

c : Administered 30 minutes after UN injection.

d : Significantly different from control value ($P < 0.01$).

e : Significantly different from untreated group at some time interval ($P < 0.01$).

f : Not measured.

상당히 감소하였으나($P<0.05$) 모든 실험군에서는 대조군에 비하여 매우 증가하였으며, 특히 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군은 대조군에 비해 음수량과 배뇨량이 유의하게 증가하는 것으로 인지되었다($P<0.05$).

우라늄이 생체에 미치는 영향은 표 4와 표 5에 관찰된 바와 같이 BUN농도에 있어서 우라늄단독투여군은 시간이 경과함에 따라 매우 증가하는 경향으로 나타났으며($P<0.01$), 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군에서는 대조군에 비하여 유의하게 경감되었다($P<0.01$). 또한 혈중 creatinine농도에 있어 우라늄단독투여군은 점진적으로 상승되는 것으로 관찰되었으며($P<0.01$), 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군에서는 대조군에 비해 현저하게 감소하였으나($P<0.01$) sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행 투여한 군은 다소 낮은 농도가 나타났다.

우라늄이 신장에 미치는 영향은 표 6에서 나타난 바와 같이 우라늄단독 투여군은 신세뇨관을 통한 creatinine의 배설이 매우 적었으며($P<0.05$), 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군에서는 대조군에 비하여 creatinine의 배설이 증가하는 경향으로 관찰되었고($P<0.05$), sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군에서도 유의한 배설증가를 나타냈다($P<0.05$).

우라늄이 체조직에 미치는 영향은 그림 1-8에 나타난 소견과 같이 우라늄 단독투여군의 신장에서는 근위곡세뇨관 상피의 공포화 및 증창, microvilli와 brush border의 소실, 세뇨관 상피의 피사가 관찰되었으며, 간장에서 충혈, 중심성 피사 및 모세관 확장증이 관찰되었고, sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , dithiothreitol 그리고 생리적 식염수를 동시투여한 군에서는 우라늄 단독투여군에 비해 초기에는 다소 방호효과가 있는 것으로 나타났으나 시간이 경과함에 따라 대조군과 유의한 차이가 인지되지 않았다. 또한 우

라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군에서는 우라늄에 의한 신세뇨관의 손상을 유의하게 경감시킨 것으로 나타났다.

고 찰

토양과 암석에 상존하는 천연우라늄은 ^{238}U , ^{235}U , ^{234}U 이 각각 0.9928, 0.0072, 0.000055의 비율로 함유되어 있으며, 사람의 하루 섭취량은 1.77 μg 인 반면에 대소변을 통해 배설되는 양은 각각 1.4~1.8 μg 과 0.05~0.5 μg [8]이다. 우라늄광산지역에 거주하는 주민의 하루 섭취량은 3.190~9.150 μg 이고, 뇨내 배설량은 0.027~0.147 μg 이라고 하였다[9]. 그리고 우라늄의 체내오염에 의한 각종물의 치사량은 mouse에서는 10 mg/kg rat에서는 1 mg/kg, 가토와 guinea pig에서는 0.1~0.3 mg/kg으로 가토가 mouse 보다 감수성이 100배 이상 더 높으며, 사람은 가토보다 더 내성이 있다고 기술한 바 있어[10] 본 연구에서는 우라늄에 대해 가장 민감한 가토를 이용하여 우라늄의 영향을 관찰하였다.

우라늄의 인체내 분포 및 배설은 오염물질의 용해성과 원자기에 따라 영향을 받으며, 오염된 폐장의 하부엽에 오염된 용해성 우라늄은 bicarbonate이온과 반응하여 혈류를 통해 배설되지만 폐장의 상부엽은 하부엽보다 가스교환이 잘 안되므로 오염우라늄의 양이 하부엽보다 높은 농도로 잔존한다고 하였다[11,12]. 또한 불용성우라늄은 대체로 위장관을 통하여 배설되지만 장기간 축적되어 있을 경우에는 방사선장해를 초래한다고 하였으며, 오염된 hexavalent uranium(U^{6+})은 체외 배설이 상당히 빠르므로 약 20시간내 99% 배설된다고 하였다[13]. 그래서 IAEA[5]와 NCRP[6]등에서는 우라늄의 오염에 대한 제염제로 sodium bicarbonate를 추천하고 있는 바이다.

본 연구에서 관찰된 바에 의하면 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여한 군에서는 우라늄단독투여군, sodium bicarbonate투

Table 5. Effect of sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT or saline on serum creatinine concentration of rabbits following intravenous injection of uranium as uranyl nitrate

Group Time	UN ^a -alone	UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		Saline UN + Sodium bicarbonate
		0 hour ^b	0.5 hour ^c	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	
		Control	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.8 ± 0.9	1.9 ± 0.3	1.7 ± 0.2	
1 day	3.4 ± 0.6 ^d	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.9	2.6 ± 0.2	3.0 ± 1.2	2.0 ± 0.1 ^e	2.9 ± 0.2	
3 day	10.4 ± 1.3	9.1 ± 0.6	8.5 ± 2.2	7.2 ± 1.1	9.5 ± 1.6	7.6 ± 0.1	8.7 ± 2.8	
6 day	13.0 ± 1.9	15.3 ± 0.1	14.3 ± 0.2	- ^f	11.2 ± 1.3	10.9 ± 1.3	13.9 ± 3.0	

a : Abbreviation used is : UN = uranyl nitrate.

b : Administered simultaneously with UN injection.

c : Administered 30 minutes after UN injection.

d : Significantly different from control value (P < 0.05).

e : Significantly different from untreated group at some time interval (P < 0.01).

f : Not measured.

Table 6. Effect of sodium bicarbonate, CaNa_2DTPA , DTT or saline on urinary creatinine excretion of rabbits following intravenous injection of uranium as uranyl nitrate

Group Time	UN ^a -alone	UN + Sodium bicarbonate		UN + CaNa_2DTPA		UN + DTT		Saline UN + Sodium bicarbonate
		0 hour ^b	0.5 hour ^c	0 hour	0.5 hour	0 hour	0.5 hour	
		Control	60.0 ± 22.9	43.5 ± 5.7	47.4 ± 9.5	31.4 ± 15.7	67.8 ± 13.9	
1 day	19.2 ± 1.3 ^d	36.4 ± 7.2	35.5 ± 13.7	28.1 ± 28.7	70.3 ± 20.4	73.2 ± 19.7 ^e	34.3 ± 11.5 ^e	
3 day	13.5 ± 3.1	33.2 ± 8.2	10.8 ± 7.4	19.5 ± 5.4	41.8 ± 15.2	49.1 ± 10.7	35.5 ± 9.1	
6 day	12.5 ± 2.9	11.8 ± 1.9	9.6 ± 8.0	- ^f	41.3 ± 11.8	46.9 ± 17.3	34.0 ± 8.7	
								13.6 ± 4.6

a : Abbreviation used is : UN = uranyl nitrate.

b : Administered simultaneously with UN injection.

c : Administered 30 minutes after UN injection.

d : Significantly different from control value (P < 0.05).

e : Significantly different from untreated group at some time interval (P < 0.01).

f : Not measured.

여균, CaNa_2DTPA 투여군 및 DDT 동시 투여군에 비해 체내잔존 우라늄을 유의성있게 배설촉진시킨 것으로 보아 체내오염된 우라늄의 제염법으로 매우 좋은 방법이라고 판단되었다.

그리고 우라늄의 체내분포에 있어서는 주로 골조직과 신장에 축적되지만 동물종에 따라 rat 에서는 골격에 5~2%, 신장에 20% 축적하고, 24시간내 50~70%가 뇨를 통해 배설되며 사람 에서는 골격에 6~14%, 신장에 16%가 잔류하고 뇨를 통해 배설되는 양도 투여량의 49~84%라고 하였다[12,13]. 그리고 체내오염된 우라늄은 phosphate, carboxylic acid, bicarbonate, plasma protein 및 transferrin등과 결합반응하며, 혈중에 형성된 uranyl-bicarbonate complex는 사구체 여과물의 산도를 저하시키는 동시에 근위곡세뇨관내에서 bicarbonate이온과 uranyl이온이 분리되어 bicarbonate는 재흡수되지만 유리된 uranyl이온은 세뇨관벽의 phosphoryl성분 및 carboxyl성분과 반응하여 근위곡세뇨관의 손상을 초래시키므로 sodium bicarbonate, chloride, glucose, amino acid, 의 재흡수가 억제되어 뇨배설물내에 bicarbonate, chloride, glucose, amino acid, sodium catalase, phosphate protein 및 효소등이 다량 출현한다고 하였다[12-19]. 근위곡세뇨관의 기능부전은 sodium 재흡수 차단으로 배설물내 sodium의 농도가 증가하는 동시에 macula densa cells의 sodium 흡수증가로 juxtaglomerular apparatus에서 유리된 renin이 전신순환으로 방출되어 작용하거나 신장내에서 angiotensin산생을 유발하므로 renin-angiotensin system이 활성화되어 신동맥의 수축, 사구체내의 혈장감소, 사구체의 여과율 감소, 세뇨관의 뇨량 감소, sodium재흡수의 억제등을 일으킨다고 하였으며[17-20], 이와 같은 renin-angiotensin system의 활성화로 산생된 angiotensin II는 신장수질에 작용하여 간질세포에서의 PGE_2 생합성을 자극하므로 PGE_2 가 양적으로 증가되어 백관확장 및 aldosterone의 산생을 일으켜 renin의 기능에 대해 길항작용을 하여 사구체 여과율을 조절한다고 하였다[21, 22].

본 실험에서는 우라늄이 신장에 미치는 영향을 관찰하기 위해 뇨내로 배설되는 creatinine량을 측정하였던 바 다른 연구자의 결과와 동일하게 경시적으로 유의하게 감소되는 경향으로 나타났으며, 또한 상기에 나타난 소견과 거의 동일하게 신세뇨관의 손상을 초래하였지만($P < 0.05$) 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리식염수를 병행투여한 군에서는 우라늄단독투여군에 비해 뇨내 creatinine의 양이 매우 증가하였다. 이와같이 뇨를 통한 creatinine의 배설이 증가되는 것은 신세뇨관의 손상을 매우 경감시킨 것으로 사료되었다.

우라늄오염으로 나타나는 임상적 및 생화학적 소견으로는 점진적인 질소혈증, 신세뇨관 기능부전, 신혈류의 감소, BUN농도의 점진적인 상승, 점진적인 뇨량 감소, sodium의 배설 증가, 혈장의 creatinine농도 증가, 신세뇨관 괴사, 단백뇨 그리고 아미노산뇨증 등으로 인하여 체중감소, 무관심, 기면상태, 활동감소, 식욕부진과 plasma내 phosphorous, alkaline phosphatase, lactic acid 및 dehydrogenase의 감소 그리고 renin-angiotensin system의 작용증대를 일으켜 결국에는 세뇨관 폐쇄 등으로 폐사한다고 하였다[20,23,24].

본 연구에서 관찰된 우라늄단독투여군의 결과는 상기와 동일한 임상소견과 생리학적 소견이 관찰되었으나 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리식염수를 병행투여한 군에선 우라늄단독투여군에 비하여 상기 반응이 매우 경감된 것으로 보아 신세뇨관의 변성을 유의하게 억제시킨 것으로 사료되었다. 또한 본 연구에서 관찰된 병리조직학적 소견으로는 근위곡세뇨관 상피의 공포화와 증창, microvill와 brush border의 소실 및 세뇨관 상피의 괴사와 간세포의 공포변성과 모세관 확장증등이 관찰되었으며, 다른 연구자들도 동일한 소견을 관찰한 바 있다. 그리고 본 실험의 각 약제투여군에서는 우라늄단독투여군에 비해 다소의 방어효과가 있었지만 특히 우라늄을 투여하고 30분이 지나서 DTT를 투여한 군과 sodium bicarbonate와 생리식염수를 병행투여한 군에서는 신

세뇨관 손상의 방호에 매우 좋은 효과가 있는 것으로 인지되었다.

한편 우라늄오염에 대한 제염에 대해 Voegtlin 및 Hodge[25]는 bicarbonate가 우라늄독성을 감소시켰다고 처음 보고한 이래 Nechay 등 [14]은 sodium bicarbonate의 해독작용기전이 hexavalent uranium(U^{+6})의 배설증가와 우라늄중독으로 억제된 $Na^{+}+K^{+}$ ATPase의 활성증가에 의해 일어난다고 하였으며, 또한 지속적인 생리적 식염수의 증량[26.27]은 renin angiotensin system을 억제하고 prostaglandin합성을 증가시키므로 질소혈증의 경감과 더불어 노량의 증가와 수분섭취로 급성 신부전증을 다소 완화하지만 신부전증의 근본원인인 세뇨관 괴사와 기능부전을 회복시키지 못한다고 하였고, 또한 방사선방호 약제인 DTT[7]는 중금속의 chelator인 동시에 disulfide 환원제로 중금속과 세뇨관 상피세포의 상호작용을 차단하며 renin유리와 angiotensin산생을 억제할 뿐만 아니라 sulfhydryl group을 재생시키므로 급성 신부전증의 증상을 상당히 감소시켰다고 하였다. 그리고 furosemide[28]는 신장기능을 증진시켰다고 하였

으며, dopamine과 furosemide의 복합투여시[29]에는 노량증가, 신장기능의 증진 및 tubuloglomerular feedback기전을 차단하므로 우라늄오염에 의한 급성신부전증을 경감한다고 하였고, angiotensin-converting enzyme inhibitor투여[30.31] 시에는 prostaglandin분비 증가와 신장내 angiotensin II의 뚜렷한 감소로 사구체의 여과율과 혈류를 증가시켜 급성 신부전증을 덜어 준다고 하였다. 이와같이 우라늄의 오염에 대한 제염제의 개발에 대하여 지금까지 많은 연구가 되어 왔으나 아직까지 유효한 처치방법이 확립되지 못한 실정에 있는 바이다.

따라서 본 연구에서 관찰된 결과에 비추어 볼때 우라늄의 체내오염사고시에는 우라늄의 오염과 동시에 sodium bicarbonate와 생리적 식염수를 병행투여하거나 체내오염후 30분이 지나서 DTT를 투여할 경우에는 우라늄에 의한 신부전증을 매우 경감시켜 인체에 미치는 장애를 유의하게 방호할 것으로 판단되며, 또한 지금까지 알려진 우라늄오염에 대한 제염방법보다는 제염력이 매우 증가될 것으로 사료되었다.

Explanations of Figures

Fig. 1. At 24 hours after intravenous injection with 4.5 mg/kg of uranyl nitrate. Severe renal tubular necrosis and hydropic degeneration in the renal tubular epithelia are seen. H-E. x 100.

Fig. 2. At 24 hours after intravenous injection with 4.5 mg/kg of uranyl nitrate. Telangiectasis and congestion in the liver are seen. H-E. x 50.

Fig. 3. At 24 hours after intravenous injection with 4.5 mg/kg of uranyl nitrate. Severe congestion in the lung is seen. H-E. x 50.

Fig. 4. At 24 hours after intravenous injection with 4.5 mg/kg of uranyl nitrate congestion and numerous phagocytosed cells of splenic red pulp are seen. H-E. x 100.

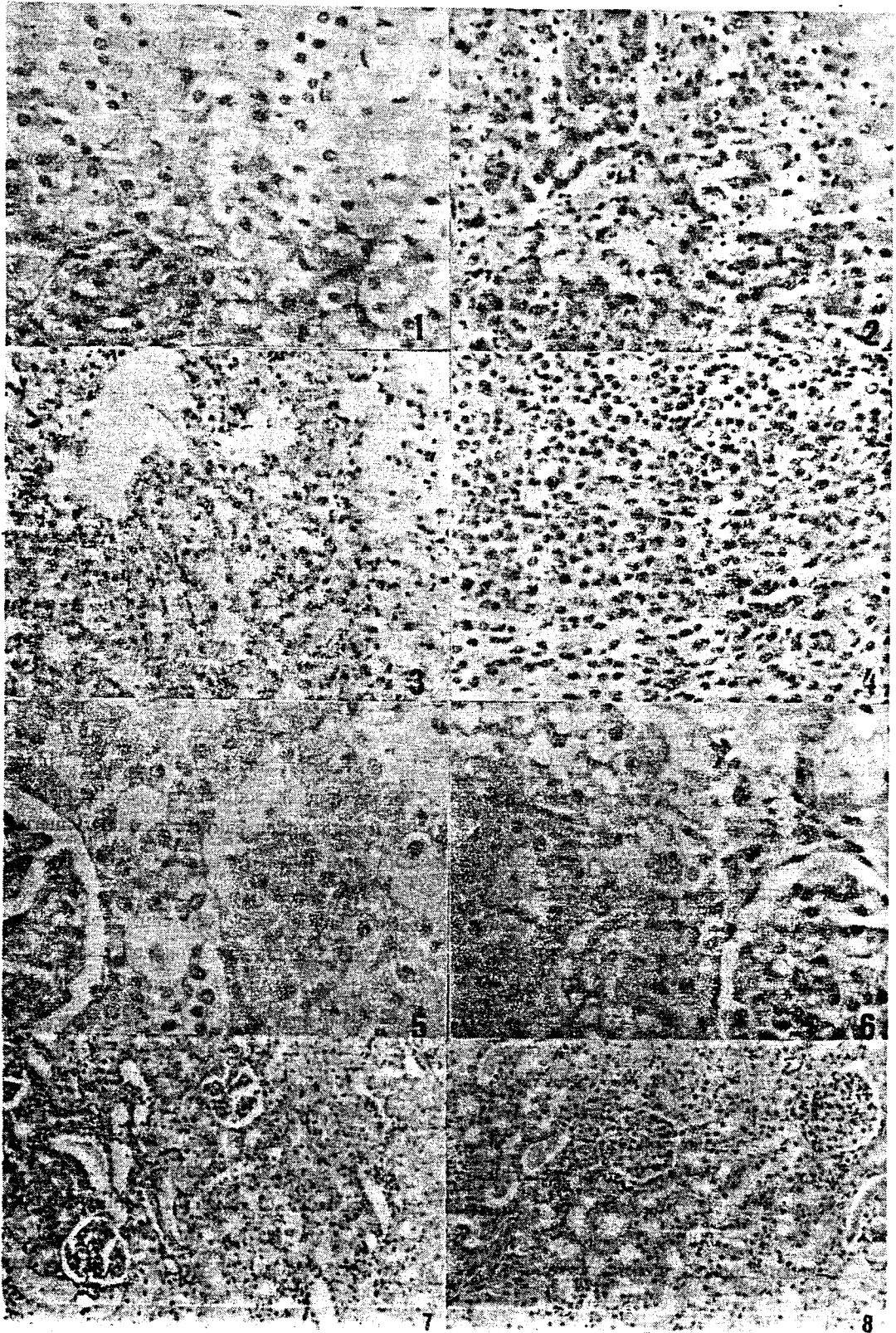
Fig. 5. At 24 hours after intravenous injection with 4.5 mg/kg of uranyl nitrate. Severe renal tubular necrosis and hydropic degeneration in the renal tubular epithelia are seen. H-E. x 100.

nitrate simultaneously. Severe renal tubular necrosis and hydropic degeneration in the kidney are seen. H-E. x 100.

Fig. 6. At 6 days after intravenous injection of saline with uranyl nitrate simultaneously. Renal tubular necrosis and hydropic degeneration are seen. H-E. x 100.

Fig. 7. At 24 hours after intravenous injection of sodium bicarbonate and saline with uranyl nitrate simultaneously. Mild degeneration and swelling of the renal tubular epithelia are seen. H-E. x 50.

Fig. 8. At 24 hours after that dithiothreitol was administered 30 minutes after uranyl nitrate. Severe swelling and a few of hyaline cast in the renal epithelia are seen. H-E. x 50.



References

1. W. D. Norwood, *Health Protection of Radiation Workers*, Charles C. Thomas, Springfield, PP. 268-272, (1972).
2. P. Handler, "The effects on population of exposure to low levels of ionizing radiation", In: *Radiation in the Realizing Arts*, National Academy Press, Washington D.C. PP. 44-81, (1980).
3. I. Nakao, "Medical cape of radiation accidents," N.I.R.S. PP.79-86, (1986).
4. W. Flamedbaum, M.L.L. Huddleston, J.S. McNeil, and R.J. Hamburger, "Uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat: Micropuncture and renal hemodynamic studies," *Ki deny In.t.*, 6, 408-4188(1970).
5. IAEA safety series No. 47, *Manual on Early Treatment of Possible Radiation Injury*, IAEA, Vienna(1978).
6. NCRP report No. 65, *Management of Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides*, (1985).
7. K.D. Held, and D.C. Melder, "Toxicity of the sulfhydryl-containing radioprotector dithiothreitol," *Radiat. Res.*, 112, 544(1987).
8. K. Masuda, "Intake and urinary excretion of uranium in non-occupationally exposed persons: III. Urinary excretion of uranium," *Japaneses J. Hygiene*, 26, 442-446(1971).
9. D.R. Fisher, R.O. Jackson, G.G. Brodaczynski, and R.I. Scherpolz, "Levels of ^{234}U , ^{238}U and ^{230}Th in excreta of uranium mill crusher-man," *Health Phys.*, 45, 617-629(1983).
10. A.J. Luessenhop, J.G. Gallimore, W.H. Sweet, E.G. Struxness, and J. Robinson, "The toxicity in man of hexavalent uranium following intravenous administration," *Health Phys.*, 79, 83-100(1958).
11. K. Masuda, "Intake and urinary excretion of uranium in non-occupationally exposed persons: IV. Discussions on dietary intake and urinary excretion of uranium," *Japaneses J. Hygiene*, 26, 447-449(1971).
12. Y. Igarashi, A. Yamakawa, C.K. Kim, N. Ikeda, "Distribution of uranium in human lungs," *Radioisotopes*, 36, 501-504(1987).
13. D.J. Gore, and G. Patrick, "The distribution and clearance of inhaled UO_2 particles on the first bifurcation and tracheal of rats," *Phys. Med. Biol.*, 23, 730-737(1978).
14. B.R. Nechay, J.D. Thompson, and J.P. Saunders, "Inhalation by uranyl nitrate of adenosine triphosphatases derived from animal and human tissues," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 410-419(1980).
15. F.J. Bowman, and E.C. Foulkes, "Effect of uranium on rabbit renal tubules," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 16, 391-399(1970).
16. K. Nomiya, and E.C. Foulkes, "Some effects of uranyl acetate on proximal tubular function in rabbit kidney," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 13, 39-98(1968).
17. R.W. Schrier, and H.E. Wardener, "Tubular reabsorption of sodium ion: Influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate," *New. Engl. J. Med.*, 285, 1231-1243(1971).
18. P.C. Churchill, M.C. Churchill, and F.D. McDonald, "Renin secretion and distal tubule Na^+ in rats," *Am. J. Physiol.*, 235, F611-F616(1978).
19. G.F. Dibona, and L.L. Sawin, "The renin-angiotensin system in acute renal failure in the rat," *Lab. Invest.*, 25, 528-532(1971).
20. W.F. Flamenbaum, R.J. Hamberger, M.L. Huddleston, J. Kaufman, J.S. McNeil, J.H. Schwartz, and R. Nagle, "The initiation phase of experimental acute renal failure: An evaluation of uranyl nitrate-induced acute renal

- failure in the rat," *Kidney Int.*, 10, S115-S112(1976).
21. R. C. Blantz, and J. C. Pelayo, "In vivo actions of angiotensin II on glomerular function," *Fed. Proc.*, 42, 3071-3074(1983).
22. D. E. Oken, "Role of prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure," *Lancet*, 1, 1319-1332(1975).
23. S. Fukuda, and J. D. Kopple, "Chronic uremia syndrome in dogs induced with uranyl nitrate," *Nephron*, 25, 139-143(1980).
24. W. Flamenbaum, J. S. McNeil, T. A. Kotchen, and A. J. Saladino, "Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog," *Cir. Res.*, 31, 682-698(1972).
25. C. Voegtlin, and H. C. Hodge, *The Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds (4 volumes)*, McGraw-Hill, New York.
26. R. Ryan, J. S. McNeil, W. Flamenbaum, and R. Nagle, "Uranyl nitrate induced acute renal failure in the rat: Effect of varying doses and saline," *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 143, 289-295(1972).
27. A. Bidni, P. Churchill, and L. Fleischmann, "Sodium chloride induced protection in nephrotoxic acute renal failure: Independence from renin," *Kidney Int.*, 16, 481-490(1979).
28. J. Mason, H. Kain, J. Welsch, J. Schnermann, "The early phase of experimental acute renal failure: VI. the influence of furosemide," *pflügers. Arch.*, 392, 125-133(1981).
29. A. Lindner, R. E. Cutler, and E. G. Goodman, "Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog," *Kidney Int.*, 16, 158-166(1979).
30. A. L. Lindener, R. E. Cutler, and A. J. Bell, "Attenuation of nephrotoxic acute renal failure in the dog with angiotensin-converting enzyme inhibitor(S-20, 881)," *Cir. Res.*, 51, 216-224(1982).
31. D. W. Ploth, J. Rudolph, R. LaGrange, and G. Navar, "Tubuloglomerular feedback and single nephron function after converting enzyme inhibition in the rat," *J. Clin. Invest.*, 64, 1325-1335(1979).

Protective Effects of Chemical Drugs on the Course of Uranium-induced Acute Renal Failure

Tae-Hwan Kim, In-Yong Chung, Sung-Ho Kim, Kyeng-Jung Kim,
Hyo-Chang Bang, Seong-Yul Yoo, Soo-Yil Chin

*Korea Cancer Center Hospital
Korea Atomic Advanced Energy Research Institute*

ABSTRACT

Appreciable radiation exposures certainly were occurred in the reactor burn-up, the nuclear fall-out and the surroundings of nuclear installations with radioactive effluents. Therefore, radioactive nuclides is not only potentially hazardous to workers of nuclear power plants and related industrials, but also the workers who handle radioactive nuclides in biochemical research and nuclear medicine diagnostics. And in the case of occurring the nuclear accidents, the early medical treatment of radiation injury should be necessary but little is established medical procedures to decontaminate the victims of internal contamination of radioactive nuclides in Korea.

Accordingly, to achieve the basic data for protective roles and medical treatment of radiation injury, the present studies were carried out to evaluate the decontamination of uranium by the chemical drugs.

The results observed were summarized as follows:

1. The combined treatment group of sodium bicarbonate and saline with uranyl nitrate injection simultaneously and the dithiothreitol group that was administered 30 minutes after uranyl nitrate injection were increased significantly in the change of body weight than uranyl nitrate-only group ($P < 0.005$).
2. All the experimental groups were increased the fluid intake and urine volume on the uranyl nitrate-induced acute renal failure, but the combined treatment group of sodium bicarbonate and saline with uranyl nitrate injection simultaneously and the dithiothreitol group that was administered 30 minutes after uranyl nitrate injection have the higher increment of fluid intake and urine volume ($P < 0.05$).
3. When sodium bicarbonate and saline was treated with uranyl nitrate injection simultaneously, and dithiothreitol was administered 30 minutes after uranyl nitrate injection, there was significantly reduced in BUN concentration ($P < 0.01$).
4. When dithiothreitol was administered 30 minutes after uranyl nitrate injection, there was reduced more significantly on the increment of serum creatinine concentration than that observed in uranyl nitrate-only group ($P < 0.01$), but when the combined treatment of sodium bicarbonate and saline with uranyl nitrate simultaneously, there was still, albeit much less marked, decrease in serum

key word : Uranium, ARF, Protective effect.

creatinine concentration.

5. The sodium bicarbonate and saline was treated with uranyl nitrate simultaneously and dithiothreitol was administered at 30 minutes after uranyl nitrate were excreted markedly higher urine creatinine concentration than the uranyl nitrate-only group.
6. Uranyl nitrate has been used in experimental animals to produce hydropic degeneration and swelling of proximal tubules, disappearance of microvilli and brush border or necrosis in the kidney and centrilobular necrosis, congestion, and telangiectasia of the liver. When the sodium bicarbonate and saline was treated with uranyl nitrate simultaneously, and dithiothreitol was administered 30 minutes after uranyl nitrate, there was more marked the protective effect than uranyl nitrate-only group.

Finally, if the sodium bicarbonate and saline may administered as quickly as possible each time that some risk for internal contamination with uranium, and dithiothreitol is administered 30 minutes after uranium contamination, there ameliorates the course of uranyl nitrate-induced acute renal failure, and this effect is associated with prevention of uranium (heavy metal)-induced alterations in BUN, serum creatinine, urine creatinine, fluid intake, urine volume and body weight.