

흰쥐에서 亞急性 鉛毒성에 對한 甘豆湯의 豫防效果에 關한 研究(I) —臟器 및 大便의 蓄積에 미치는 影響을 中心으로—

이선동 · 이용욱 · 방형애

서울대학교 保健大學院

A Study on the Preventive Effect of Kam Doo Decoction on the Subacute Lead Toxicity in Rats

Sun Dong Lee, Young Wook Lee and Hyeong Ae Bang

Graduate School of Public Health, Seoul National University

ABSTRACT

This study was performed to investigate the preventive effect of KDD against lead toxicity. KDD of 133, 266, 532 and 1,064 mg/kg were administered twice to the rats of Sprague-Dawley strain and then 300 mg/kg lead acetate was given to times, respectively.

1. The accumulation effects of KDD against to lead showed the changes of lead concentration by time variation. But, no statistical significance were showed on 8 and 10 weeks for kidney, spleen, 8 weeks for liver, and 4, 6 and 8 weeks for duodenum. In the femur, statistical significance existed during the whole experimental period. The relatively high concentration of lead detected in the feces of the experimental group means that KDD facilitated excretion of lead.
2. The histopathological effect of KDD against lead showed cytomegaly, karyomegaly, inclusion body, urinary cast and hemosiderin of kidney in the experimental group I (Pb 300 mg/kg). Recovery of KDD administrated group was inclined to increase by KDD concentration. But, spleen's histopathological recovery of KDD against to lead did not show as much as kidney.

In conclusion, this study revealed the preventive effect of KDD against lead toxicity and its mechanism inferred to facilitate lead excretion in feces following hinderance of lead absorption in the gastric-intestine and organs.

Keywords : Kam doo decoction, KDD, lead, lead acetate, preventive effect, toxicity.

I. 緒 論

産業의 發達과 더불어 人口의 都市集中, 交通量의 增加, 食品 및 水質汚染 等에 依한 鉛의 環境汚染은 一般國民의 健康을 威脅하고 있으며, 그 程度는 날이 갈수록 심해지고 있다.

鉛은 原子番號 82, 軟性이며, 淸白色을 띠고, 融解點이 327.5°C 의 物理的 特性을 갖고 있다.¹⁾ 安定된 2⁺, 4⁺의 酸化 狀態로 존재하는 鉛은 商業的으로 70가지 以上の 製品에 使用되며 鉛單一物에 比해

化學的 特性과 物理的 特性이 크게 變形된 鉛化合物로서 存在한다. 또한, 世界的으로 有機鉛의 最近 使用量은 300,000 tons/yr이며, 鐵을 除外한 어느 다른 金屬의 應用度에 比해 널리 利用되고 있다.²⁾ 生産된 鉛의 40%는 金屬으로 使用되며, 25%는 合金用으로, 35%는 化學的 化合物로 使用하는데, 鉛은 主로 탄약, 박판, 파이프, 鉛箔, 振動吸收劑, 放射線 遮蔽, 페인트色素, PVC製造, 케이블, 크리스탈 유리제조, 바테리格子 等に 使用된다.^{2,3)}

鉛을 取扱하는 勞動者들 뿐만 아니라, 특히 幼兒, 妊娠前後의 女性 勤勞者 等이 感受性이 강한 集團

*To whom all correspondence should be addressed.

이다. 또한 自動車の 増加로 人爲的 汚染이 増加되어 大氣汚染 뿐만 아니라 食品, 水質의 主要 汚染源이 되고 있다. 이제 鉛에 대한 危險性은 人類의 保健問題가 되었다. 最近 研究에 의하면 催畸型性, 精神的 障礙, 腎臟, 肝臟障礙, heme合成障礙, 胃腸管 症狀, 中樞神經系, 末梢神經系의 傳達速度 減少,^{1,4-6)} DNA, RNA 變形, 免疫能 變動, 峯丸機能 障礙 등이 報告되고 있다.^{1,4,7-12)}

甘豆湯은 甘草와 黑豆의 두 가지 藥物이 各各 18.75 g으로 構成된 韓醫學 處方 中 가장 簡單한 藥物 中の 하나이다. 甘草는 水溶物, 甘草酸, 還元糖, 澱粉 및 膠質 等 여러 가지 成分으로 構成되어 있는 重要한 藥物이다.¹³⁾ 또한, 甘草의 本草學的인 效能은 多樣하지만 주로 補氣, 和中, 緩和와 協和作用이 있으며,¹⁴⁾ 甘草酸 칼슘은 paracetamol 肝毒性에 대한 현저한 抑制作用과 免疫調節作用이 있는 것으로 最近 研究되었다.^{15,16)} 또한, 黑豆는 蛋白質, 脂肪, 炭水化合物, 비타민-A, B₁, B₂, B₁₂, amine, levulinic acid 等이 多量 包含되어 있는 검은콩의 一種이다.¹³⁾ 甘豆湯은 傳統적으로 모든 藥物이나 物質의 中毒에 使用하는 代表的 處方이며, 臨床적으로는 甘豆湯의 강한 緩和作用을 통하여 腹中攣急作痛같은 鉛 中毒으로 因한 갑작스럽고 甚한 腹痛(lead colic)을 治療한다.¹⁸⁾ 또한, HgCl₂¹⁹⁾과 有機磷劑農藥인 DDVP에 豫防效果가 있는 것으로 나타났으며,²⁰⁾ Yew²¹⁾는 鉛 中毒으로 因한 甘豆湯의 解毒效果를 보고한 바 있다. 鉛은 保健問題에 많은 影響을 미치고 있는 重金屬인데도 불구하고 이에 대한 解毒方法이나 豫防方法은 近來에 研究되어 있지 못하다. 지금까지 開發된 鉛 解毒 藥物로는 Ca-Na₂EDTA, BAL, nitric acetic acid, diethylenetriamine pentaacetic acid, D-penicillamine 等이 있다.^{4,6,22)} 그러나, 이러한 治療劑를 利用하는 過程에 많은 注意가 必要하며, 킬레이트 化合物은 效果가 애매하고 便益을 評價하는데 어려움이 있다.²³⁾ 生藥材를 使用하여 研究된 것으로는 Yew²¹⁾는 甘草와 黑豆의 鉛中毒 解毒效果와 최근 丁等²⁴⁾의 黃芩의 解毒 作用에 관한 研究 등이 있을 뿐이다.

따라서, 本 研究의 目的은 甘豆湯이 鉛毒性에 대한 治療 및 豫防效果를 가지고 있음을 動物實驗을 통해 鉛毒性에 대한 豫防效果를 臟器 및 大便中の 鉛濃도와 病理學的 變化를 測定하여 그 機轉을 糾明하는데 필요한 基礎資料를 確立하는데 있다.

II. 材料 및 方法

1. 實驗動物

서울大學校 中央動物 飼育室에서 飼育한 Sprague Dawley 흰쥐가 3~4주령 되었을 때 암수 240마리 (體重 ♂ 50~105 g, ♀ 55~70 g)를 供給받아 飼育室環境에 適應시키면서 6~7주령 되었을 때 實驗에 使用하였다. 飼育室 環境은 溫度 18~22℃, 濕度 50~60% 範圍를 維持시키고 光週期는 12時間:12時間의 比率로 人工照明(點燈: 午前 8:30, 消燈: 午後 8:30)을 適用하였다.

2. 甘豆湯 및 甘豆湯 抽出

(1) 甘豆湯의 內容

Table 1. The content and dosage of kam doo decoction (=KDD)^{25,26)}

甘草 Radix glycyrrhizae (Glycyrrhiza uralensis Fisch)	18.75 g
黑豆 Semen glycine (Glycine Max(L.) Men)	18.75 g
總量	37.5 g

(2) 甘豆湯의 抽出

甘豆湯 上品 37.5 g을 2000 ml round flask에 蒸溜水 500 ml를 함께 넣어, 冷却器에 附着시키고 回轉減壓蒸發機를 使用하여 100℃에서 4時間 동안 加熱하여 337 ml를 얻었다. 이것을 20분간 3600 G 값으로 遠心分離시킨 後 上層液을 收去하여 -70℃에서 하룻밤 동안 冷凍한 뒤 一週日 동안 冷凍 乾燥시켜 8g의 粉末을 얻었다. 이 粉末 製劑를 冷凍 保管한 후 使用時마다 蒸溜수에 稀釋하여 原液으로 使用하였다.

3. 實驗設計

實驗方法은 14日을 週期로 하여 甘豆湯을 먼저 2回, 나중에 鉛 1回를 投與하는 方法을 2回 反復하여 實驗을 進行하였다. 따라서, 每 週期の 實驗 2, 5, 9, 12日에 甘豆湯을 投與하고, 6, 13日째에 鉛을 投與한 뒤, 14日째 剖檢 및 分析을 했다. 이러한 週期로 하여 5回 反復 實施하였다. 이와 같은 本 研究의 實驗設計는 鉛을 豫防할 수 있는 側面과 藥物投與時 자유롭게 藥量을 調節할 수 있는 現實的 側面을 고려한 設計라고 할 수 있다.

4. 臟器 中 鉛濃度의 測定

臟器 中 鉛濃度 分析方法은 DDTC-MIBK法¹⁷⁾을 使用하였다.

Table 2. Experimental dosage with rats orally treated with KDD and lead

Group	No. of rats	Dosage		Route
		KDD	Lead	
Control	40	1 ml/ saline		Oral
Experimental group I (lead only)	40		300 mg/kg	Oral
Experimental group II	40	133 mg/kg body weight	300 mg/kg	Oral
Experimental group III	40	266 mg/kg body weight	300 mg/kg	Oral
Experimental group IV	40	532 mg/kg body weight	300 mg/kg	Oral
Experimental group V	40	1064 mg/kg body weight	300 mg/kg	Oral
Total	240			

No. of rats: Male and female are equal number, respectively.
 KDD: Kam doo decoction. Lead (as lead acetate): $Pb(C_2H_3O_2)_2$.

5. 光學 顯微鏡的 觀察
 採取한 臟器들은 10% 中性 formalin(formaldehyde solution)溶液에 2日 以上 固定시킨 後 alcohol 脫水過程을 거쳐 parafin을 利用 embedding 後 microtome을 利用 4~5 μm로 박편을 만들어 hematoxylin-eosin(H and E)으로 染色하여 光學 顯微鏡으로 觀察하였다.

平均과 標準偏差로 表示하였고 收集된 資料들은 SPSS/PC+(Statistical Package for the Social Sciences) 統計 프로그램을 利用하여 多元 分散分析 後 Duncan's multiple range test를 實施한 後 α=0.05 水準에서 各 實驗群別 平均值間의 有意性을 檢定하였다.

III. 結 果

6. 統計學的 分析

本 研究의 모든 實驗分析 結果는 各 實驗群의

1. 甘豆湯이 鉛의 臟器 및 大便의 蓄積에 미치는 影響

Table 3. The lead concentration of kidney treated orally with lead acetate with/without KDD during 10 weeks (Unit : mg/wet kg, Mean± S.D.)

Group	Lead concentration by week after treatment				
	2	4	6	8	10
Control	4.488± 2.436*	5.188± 2.501*	7.130± 1.956*	6.093± 2.599*	6.837± 0.496*
Experimental group I (lead only)	27.926± 12.337#	28.002± 5.211#	30.879± 7.012#	29.746± 8.101#	33.592± 6.604#
Experimental group II	26.269± 2.515#	19.199± 7.271**	26.674± 7.747#	21.816± 8.084#	32.216± 1.198#
Experimental group III	18.985± 1.972#	23.124± 3.750#	23.241± 5.771**	27.498± 5.071#	36.249± 4.634#
Experimental group IV	16.249± 1.725**	22.554± 3.218**	23.458± 3.325**	28.833± 9.070#	32.062± 1.930#
Experimental group V	19.950± 7.390#	23.441± 6.218#	24.060± 5.939#	25.912± 7.593#	35.663± 5.813#

*Significant difference from experimental group I (lead only) at p<0.05.
 #Significant difference from control at p<0.05.

1) 腎臟의 鉛濃度

腎臟의 鉛濃度 變化는 Table 3과 같이 對照群의 鉛濃度에서 4.488~7.130 mg/kg 값으로 나타났는데, 이 값은 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V에서 統計學的으로 有意한 값($p < 0.05$)이었으며, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 27.926~33.592 mg/kg의 값으로 나타나, 實驗期間 동안 鉛濃度가 緩慢히 增加했다. 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 II의 4주(19.199±7.271 mg/kg), 實驗群 III의 6주(23.241±5.771 mg/kg), 實驗群 IV의 2주(16.249±1.725 mg/kg), 4주(22.554±3.218 mg/kg), 6주(23.458±3.325 mg/kg)째 實驗에서 統計學的으로 有意性이($p < 0.05$) 나타났으나, 實驗群 V의 2주(19.950±7.390 mg/kg), 4주(23.441±6.218 mg/kg), 6주(24.060±5.939 mg/kg), 8주(25.912±7.593 mg/kg), 10주(35.663±5.813 mg/kg)째와 實驗群 II, III, IV의 8, 10주째에는 有意性이 認定되지 않았다($p > 0.05$). 따라서, 甘豆湯 投與群과 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 比較에서 2, 4, 6주의 腎臟毒성에 部分的으로 有意한 豫防效果가 認定되었으며, 實驗群 II, III, IV, V間의 甘豆湯 濃度에 의한 豫防效果 差異는 없었다.

2) 肝臟의 鉛濃度

肝腸의 鉛濃度 變化는 Table 4와 같이 對照群 鉛濃度에서 0.526~4.550 mg/kg 값으로 나타났는데, 이 값은 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群

II, III, IV, V에서 統計學的으로 有意한 값($p < 0.05$)이었다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 4.449~14.952 mg/kg로 2, 4주째에는 緩慢히, 6~10주 사이에는 相當量의 濃度가 增加하였다. 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 III의 2주(2.904±0.357 mg/kg), 4주(3.192±1.202 mg/kg), 6주(5.245±2.837 mg/kg), 實驗群 IV의 2주(2.257±0.938 mg/kg), 4주(3.083±0.994 mg/kg), 6주(5.870±1.248 mg/kg), 10주(4.349±1.268 mg/kg) 그리고, 實驗群 V의 2주(1.790±0.929 mg/kg), 4주(2.901±1.598 mg/kg), 6주(4.730±1.364 mg/kg), 10주(5.043±2.506 mg/kg) 實驗에서 統計學的으로 有意性이 있었으며($p < 0.05$), 8주째의 實驗群 II, III, IV, V, 10주째의 實驗群 II, III에는 有意性이 認定되지 않았다($p > 0.05$). 따라서, 甘豆湯 投與群과 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 比較에서 2, 4, 6, 10주째 實驗群 IV, V의 肝臟毒성에 有意한 豫防效果가 認定되며, 實驗群 II, III, IV, V間의 甘豆湯 濃度에 의한 豫防效果의 差異가 있었다.

3) 脾臟의 鉛濃度

脾臟의 鉛濃度 變化는 Table 5와 같이 對照群 鉛濃度에서 0.000~4.081 mg/kg 값으로 나타났는데, 이 값은 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 統計學的으로 有意한 값($p < 0.05$)이었다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 12.461~18.135 mg/kg으로 나타나, 實驗期間 동안 鉛濃度가 緩慢히 增加하였다. 또한,

Table 4. The lead concentration of liver treated orally with lead acetate with/without KDD during 1 weeks
(Unit : mg/wet kg, Mean±S.D)

Group	Lead concentration by week after treatment				
	2	4	6	8	10
Control	0.604±0.582*	1.416±0.551*	0.526±0.241*	1.466±0.287*	4.550±2.408*
Experimental group I (lead only)	4.449±0.998 [#]	4.547±0.678 [#]	8.670±1.795 [#]	9.954±0.978 [#]	14.952±10.176 [#]
Experimental group II	3.635±0.706 [#]	3.842±1.138 ^{#*}	8.092±1.029 [#]	9.086±1.378 [#]	16.856±9.146 [#]
Experimental group III	2.904±0.357 ^{**}	3.192±1.202 ^{**}	5.245±2.837 ^{**}	9.111±1.622 [#]	6.528±1.677
Experimental group IV	2.257±0.938 ^{**}	3.083±0.994 ^{**}	5.870±1.248 ^{**}	9.518±1.101 [#]	4.349±1.268*
Experimental group V	1.790±0.929 ^{**}	2.901±1.598*	4.730±1.364 ^{**}	9.424±1.164 [#]	5.043±2.506*

*Significant difference from experimental group I (lead only) at $p < 0.05$.

[#]Significant difference from control at $p < 0.05$.

Table 5. The lead concentration of spleen treated orally with lead acetate with/without KDD during 10 weeks (Unit : mg/wet kg, Mean± S.D.)

Group	Lead concentration by week after treatment				
	2	4	6	8	10
Control	0.000±0.000	1.993±0.704*	2.258±1.223*	3.284±2.310*	4.081±0.561*
Experimental group I (lead only)	12.461±3.189	14.590±3.574 [#]	18.135±4.904 [#]	15.821±1.119 [#]	16.119±2.126 [#]
Experimental group II	10.499±3.227	10.697±3.931 [#]	13.471±2.230**	14.367±4.018 [#]	15.542±1.208 [#]
Experimental group III	8.368±3.832*	10.893±5.798 [#]	7.656±3.227**	13.585±5.722 [#]	14.670±1.091 [#]
Experimental group IV	4.973±5.475*	7.449±4.421**	9.044±2.237**	16.240±3.874 [#]	20.103±8.356 [#]
Experimental group V	3.666±4.258*	10.012±6.817 [#]	7.301±3.302**	14.737±2.951 [#]	15.622±0.799 [#]

*Significant difference from experimental group I (lead only) at p<0.05.

[#]Significant difference from control at p<0.05.

Table 6. The lead concentration of duodenum treated orally with lead acetate with/without KDD during 10 weeks (Unit : mg/wet kg, Mean± S.D.)

Group	Lead concentration by week after treatment				
	2	4	6	8	10
Control	0.382±0.663*	4.663±2.454*	5.434±1.921*	3.845±2.893*	3.524±0.213*
Experimental group I (lead only)	34.669±8.613 [#]	40.324±14.784 [#]	45.359±26.036 [#]	54.198±12.335 [#]	64.804±13.704 [#]
Experimental group II	19.021±7.663**	26.919±16.452 [#]	32.372±10.202 [#]	45.847±16.917 [#]	47.643±1.289**
Experimental group III	12.038±5.283**	35.494±27.420 [#]	40.041±29.323 [#]	49.637±15.242 [#]	52.041±1.431**
Experimental group IV	6.243±3.011**	16.933±12.701 [#]	30.873±20.015 [#]	42.545±19.609 [#]	44.917±1.987**
Experimental group V	5.453±2.545**	29.554±21.357 [#]	39.460±17.972 [#]	51.901±7.379 [#]	54.210±1.349 [#]

*Significant difference from experimental group I (lead only) at p<0.05.

[#]Significant difference from control at p<0.05.

實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間的 比較에서 實驗群 II의 6주(13.471±2.230 mg/kg), 實驗群 III의 2주(8.368±3.832 mg/kg), 6주(7.656±3.227 mg/kg), 實驗群 IV의 2주(4.973±5.475 mg/kg), 4주(7.449±4.421 mg/kg), 6주(9.044±2.237 mg/kg) 그리고, 實驗群 V의 2주(3.666±4.258 mg/

kg), 6주(7.301±3.302 mg/kg) 實驗에서 統計學的으로 有意性이 있었으며(p<0.05), 8, 10주째에는 有意性이 認定되지 않았다(p>0.05). 따라서, 甘豆湯 投與群과 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 比較에서 2, 4, 6주의 脾臟毒性에 有意한 豫防效果가 認定되며, 實驗群 II, III, IV, V間的 甘豆湯 濃度 差異에 의한

豫防效果의 差異는 없었다.

4) 十二指腸의 鉛濃度

十二指腸의 鉛濃度 變化는 Table 6과 같이 對照群 鉛濃度에서 0.382~5.434 mg/kg 값으로 나타났는데, 이 값은 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 實驗群 II, III, IV, V에서 統計學的으로 有意한 값($p < 0.05$)이었다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 34.669~64.804 mg/kg의 값으로 나타나, 鉛濃度가 緩慢히 增加하였다. 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V간의 比較에서 實驗群 II의 2주(19.021±7.663 mg/kg), 10주(47.643±1.289 mg/kg), 實驗群 III의 2주(12.038±5.283 mg/kg), 10주(52.041±1.431 mg/kg), 實驗群 IV의 2주(6.243±3.011 mg/kg), 10주(44.917±1.987 mg/kg), 그리고, 實驗群 V의 2주(5.453±2.545 mg/kg) 實驗에서 統計學的으로 有意성이 있었으며($p < 0.05$), 모든 實驗群의 4, 6, 8주째에는 有意성이 認定되지 않았다($p > 0.05$). 따라서, 甘豆湯 投與群과 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 比較에서 2, 10주째 十二指腸毒性에 有意한 豫防效果가 認定되었으며, 實驗群 II, III, IV, V간의 甘豆湯 濃度 差異에 의한 豫防效果의 差異는 없었다.

5) 腦의 鉛濃度

腦의 鉛濃度 變化는 Table 7과 같이 對照群 鉛濃度에서 0.016~1.500 mg/kg 값으로 나타났는데, 이 값은 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V에서 統計學的으로 有意한 값($p < 0.05$)이

었다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 5.682~13.688 mg/kg의 값으로 나타나, 實驗期間동안 鉛濃度가 緩慢히 增加하였다. 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V간의 比較에서 實驗群 II의 6주(8.664±1.171 mg/kg), 10주(12.870±0.088 mg/kg)째와 實驗群 III의 2주(2.656±0.747 mg/kg), 6주(9.592±1.743 mg/kg), 10주(14.290±0.261 mg/kg)째, 實驗群 IV의 2주(1.846±0.975 mg/kg), 4주(4.324±3.285 mg/kg), 8주(11.322±1.754 mg/kg), 10주(10.926±0.088 mg/kg)째, 그리고 實驗群 V의 2주(1.401±1.357 mg/kg), 6주(9.576±2.614 mg/kg)째의 實驗에서는 統計學的으로 有意성이 있었으나($p < 0.05$), 實驗群 V의 4주(6.125±3.316 mg/kg), 8주(12.315±0.940 mg/kg), 10주(13.425±0.576 mg/kg)의 實驗에서는 有意성이 없었다($p > 0.05$). 따라서, 甘豆湯 投與群과 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 比較에서 部分的인 有意한 豫防效果가 認定되며, 實驗群 II, III, IV, V간의 甘豆湯 濃度 差異에 의한 豫防效果의 差異는 없었다.

6) 大腿骨의 鉛濃度

大腿骨 鉛濃度 變化는 Table 8과 같이 對照群의 경우 鉛濃度는 0.000~0.640 mg/kg 값으로 나타났는데, 이 값은 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V에서 統計學的으로 有意한 값($p < 0.05$)을 보였고, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 10.408~24.740 mg/kg의 값으로 나타나, 實驗期

Table 7. The lead concentration of brain treated orally with lead acetate with/without KDD during 10 weeks (Unit : mg/wet kg, Mean ± S.D.)

Group	Lead concentration by week after treatment				
	2	4	6	8	10
Control	0.016±0.041*	0.376±0.386*	0.622±0.196*	0.823±0.520*	1.500±0.468*
Experimental group I (lead only)	5.682±2.052 [#]	7.331±1.586 [#]	12.754±1.129 [#]	13.407±1.647 [#]	13.688±0.078 [#]
Experimental group II	3.924±1.117 [#]	6.527±2.996 [#]	8.664±1.171 [#]	13.252±1.234 [#]	12.870±0.088 ^{**}
Experimental group III	2.656±0.747 ^{**}	6.092±2.514 [#]	9.592±1.743 ^{**}	11.901±2.715 [#]	14.290±0.261 ^{**}
Experimental group IV	1.846±0.975 ^{**}	4.324±3.285 ^{**}	9.801±3.059 [#]	11.322±1.754 ^{**}	10.926±0.088 ^{**}
Experimental group V	1.401±1.357 ^{**}	6.125±3.316 [#]	9.576±2.614 ^{**}	12.315±0.940 [#]	13.425±0.576 [#]

*Significant difference from experimental group I (lead only) at $p < 0.05$.

[#]Significant difference from control at $p < 0.05$.

Table 8. The lead concentration of femur treated orally with lead acetate with/without KDD during 10 weeks (Unit : mg/wet kg, Mean± S.D.)

Group	Lead concentration by week after treatment				
	2	4	6	8	10
Control	0± 0.000*	0± 0.000	0± 0.000	0± 0.000	0.640± 0.423*
Experimental group I (lead only)	10.408± 3.255	11.983± 2.621	15.181± 1.505	22.174± 3.062	24.740± 1.138*
Experimental group II	6.584± 3.730	5.769± 2.821*	7.690± 3.537*	20.770± 10.105	22.373± 0.638**
Experimental group III	2.515± 1.818*	3.560± 3.657*	6.207± 3.888*	14.032± 3.623*	16.301± 1.354**
Experimental group IV	1.266± 1.133*	0.513± 1.219*	3.512± 3.334*	10.308± 5.699*	11.976± 0.809**
Experimental group V	0.749± 0.858*	0.850± 0.941*	4.473± 3.210*	11.513± 4.664*	13.188± 0.730**

*Significant difference from experimental group I (lead only) at p<0.05.
 **Significant difference from control at p<0.05.

間동안 鉛濃度가 점점 增加하였다. 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 II의 4주(5.769± 2.821 mg/kg), 6주(7.690± 3.579 mg/kg), 10주(22.373± 0.638 mg/kg)제와 實驗群 III, IV, V의 2, 4, 6, 8, 10주제의 모든 實驗에서 統計學的으로 有意性이 있었다(p<0.05). 따라서, 甘豆湯 投與群과 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 比較에서 實驗群 II의 2, 8주제를 除外한 實驗群 II, III, IV, V에 有意한 豫防效果가 認定되며, 實驗群 II, III, IV, V間의 甘豆湯 濃度 差異에 의한 豫防效果의 差異가 있었다.

7) 大便의 鉛濃度

大便의 鉛濃度 變化는 Fig.1과 같이 對照群 鉛濃度에서 實驗 2주에 0.0 mg/kg, 4주에 41.1 mg/kg, 6주에 43.4 mg/kg, 8주에 57.1 mg/kg 그리고, 10주제에 56.4 mg/kg이었으며, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 鉛濃度는 實驗 2주에 190.4 mg/kg, 4주에 1102.4 mg/kg, 6주에 1300.0 mg/kg, 8주에 1619.4 mg/kg 그리고, 10주제에 1729.3 mg/kg이었으며, 實驗群 II의 鉛濃度는 實驗 2주에 817.8 mg/kg, 4주에 1562.6 mg/kg, 6주에 1761.5 mg/kg, 8주에 1672.2 mg/kg 그리고, 10주에 1817.4 mg/kg이었다. 또한, 實驗群 III의 鉛濃度는 2주제에 932.6 mg/kg, 4주에 1418.4 mg/kg, 6주에 1790.5 mg/kg, 8주에 1771.1 mg/kg 그리고, 10주제에 1813.3 mg/kg이었으며, 實

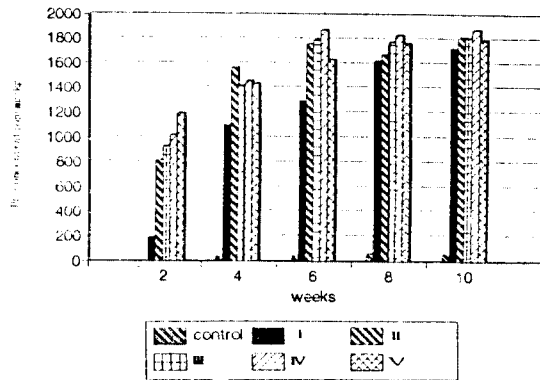


Fig. 1. The lead concentration faeces treated orally with lead acetate with/without KDD during 10 weeks.

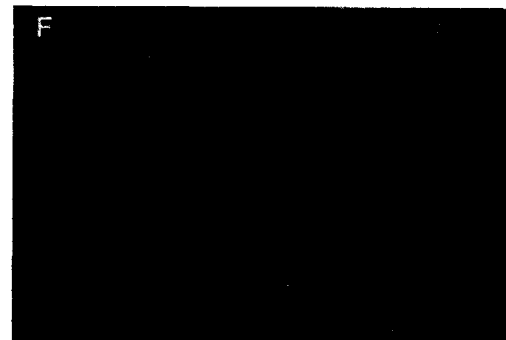
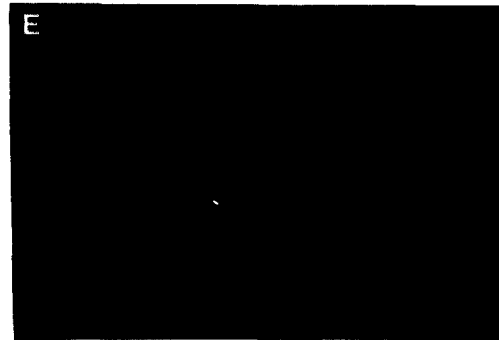
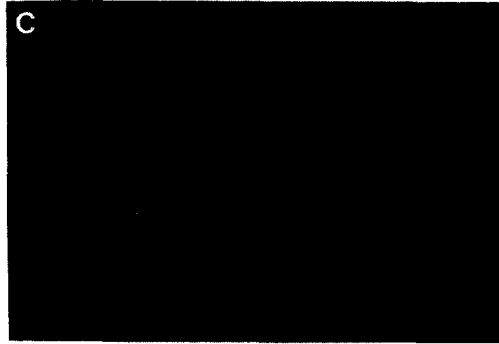
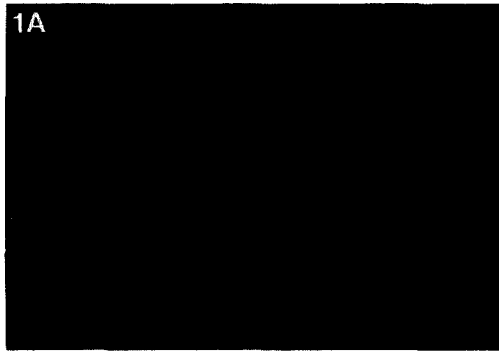
驗群 IV의 鉛濃度는 2주제에 1016.5 mg/kg, 4주제에 1450.8 mg/kg, 6주에 1872.3 mg/kg, 8주에 1831.9 mg/kg 그리고 10주제에 1876.9 mg/kg이었다. 그리고, 實驗群 V의 鉛濃度는 2주제에 1188.8 mg/kg, 4주에 1430.9 mg/kg, 6주에 1628.7 mg/kg, 8주에 1762.3 mg/kg 그리고, 10주제에 1788.8 mg/kg이었다. 따라서, 對照群은 實驗期間동안 큰 變化가 없었으며, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 實驗期間 동안 增加하였으며, 實驗群 II, III, IV, V 모두 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에 比較 相對的으로 鉛의 量이

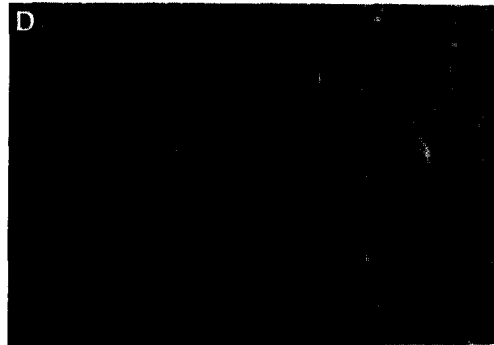
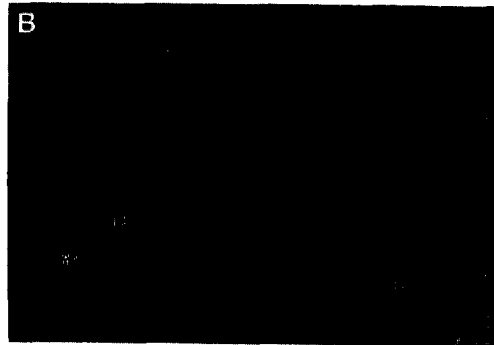
많아, 甘豆湯 投與로 인한 鉛排泄이 促進되는 것으로 나타났다.

2. 病理組織學的 觀察

腎臟의 光學顯微鏡 觀察에서 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서는 病所가 内部 皮質에서 넓게 分布되어 있으며, cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 등의 典型的인 鉛中毒 組織病變이 나타났다. 또한, 細尿管內 尿圓柱(urinary cast)의 損傷이

發見되었다(Photo 1B). 實驗群 II에서는 cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 등의 鉛投與群에 비해 적어졌으나, 尿圓柱(urinary cast) 등은 變化가 없었다. 實驗群 III에는 cytomegaly가 少量 存在하고, inclusion body는 存在하지 않았으며, karyomegaly는 거의 나타나지 않아 腎細尿管이 거의 正常的으로 回復하였다. 實驗群 IV에서는 더 많은 回復效果가 있었고 實驗群 V에서는 cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 등이 많이 再生이 되어 對照群과 비슷한 組織學的 觀察이 나타났다(Photo 1C-F). 脾





臟의 光學顯微鏡 觀察에서 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서는 hemosiderin이 red pulp의 細胞質內에서 觀察되었으나, 實驗群 II, III, IV, V群에서는 觀察되지 않았다(Photo 2B-F). 따라서, 甘豆湯 投與로 인한 腎臟, 脾臟에서 鉛毒性的 減少效果를 認定할 수 있으며, 甘豆湯濃度 差異에 의한 效果는 腎臟에서 觀察되었다.

및 末梢神經, 肝臟, 腎臟, 十二指腸, 脾臟 等に 蓄積되어 機能을 損傷시킬 뿐 아니라 腦關門을 통과시키기 때문에 暴露된 後 時間이 지남에 따라 腦에 蓄積되는 鉛의 量이 增加하여 中樞神經系 機能에 커다란 損傷을 끼치게 되며, 또다른 問題 中的 하나는 鉛이 胎盤을 통과하기 때문에 胎兒에 鉛이 蓄積되어 遺傳物質에 異狀을 일으킨다.³²⁾

IV. 考 察

消化器나 呼吸器로 吸收된 鉛은 血液, 中樞神經

I. 鉛이 臟器 및 大便의 蓄積에 미치는 影響과 甘豆湯의 豫防效果

腎臟은 鉛에 가장 敏感한 標的器官이며,²⁷⁾ 血中으로 吸收된 鉛을 排泄하는 重要器官이다. Zmudzki 等²⁸⁾은 7일 동안 5 mg Pb/kg bw/day를 우유식이와 곡류식이에 瓶과 캡슐로 소(牛)에 投與했을 때 腎臟의 鉛濃度는 各各 128.72 mg Pb/kg(우유식이, 병) 119.22±45.83 mg Pb/kg(우유식이, 캡슐), 3.64~0.49 mg Pb/kg(곡류식이, 병) 그리고 6.46±1.97 mg Pb/kg(곡류식이, 캡슐)의 結果를 얻었으며, Suzuki 等²⁹⁾은 Wistar Strain 흰쥐에 19일 동안 500 ppm 鉛을 먹인 쥐에서 22.5±2.72 µg/g의 實驗結果를 얻었다. 또한, Conrad 等³⁰⁾도 수컷 Albino Wistar Strain 흰쥐에 200 Pb acetate(비방사능 10 µCi Pb/mg)를 靜脈內 投與 後 各 時間에 따른 量(%)은 23.88%(1시간), 23.23%(2시간), 21.20%(4시간), 9.91%(2일), 0.65%(14일)로 다른 臟器에 비해 많은 ²¹⁰Pb가 蓄積되어 있다고 보고하였다.

本 實驗에서는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서 27.926~33.592 mg/kg으로 實驗期間동안 점차 增加했으며, 十二指腸의 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)을 除外한 肝臟, 脾臟, 大腿骨, 腦에 비해 鉛濃度가 가장 높았다. 實驗群 II, III, IV, V에서는 16.249~36.249 mg/kg으로 對照群과 實驗期間동안 有意한 差異가 있었다($p < 0.05$). 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV에서 2, 4, 6주째에 統計學的 有意성이 나타나($p < 0.05$), 甘豆湯에 의한 鉛毒性 豫防效果 作用이 있었다. 그러나, 實驗群 V에서는 統計學的 有意성은 認定되지 않았다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과의 比較에서 統計學的인 有意성은 認定되지 않았지만 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)보다 대체로 鉛濃度가 적어 어느 정도의 豫防效果가 있는 것으로 認定되어 腎臟에서 甘豆湯의 豫防效果를 10주째의 各 實驗群을 除外한 實驗群 II, III, IV, V에서 認定할 수 있다(Table 3).

肝臟은 heparin, 纖維素源 等を 血液內로 內分泌하는 混合線으로서 炭水化合物과 脂肪質의 中間代謝過程을 修行하고 蛋白質을 合成하여 많은 비타민, 효소, 호르몬, 抗血因子를 貯藏하고 膽汁을 膽管系을 통하여 十二指腸으로 내보내는 器官으로서 各種 有毒物이 들어오면 새망내피계(RES)에서 解毒하여 밖으로 내보내기도 하는데 鉛이 들어오면 glutathione과 結合하여 膽囊으로 내려 보내진다.³¹⁾ 腸管에서 吸收된 鉛은 직접 血液이나 肝文脈을 거쳐 肝臟으로 모이는데, 이때 肝臟에서는 glutathione濃度가 增加한다. GSH level의 增加에 대한 하나의 가능한 설명은 鉛이 毒性을 克服하기 위해 GSH와 結合할 수 있는데 이것은 代償性 機轉³¹⁾ 때문이다.

Suzuki 等²⁹⁾은 wistar strain 흰쥐에 16일 동안 500 ppm를 投與했을 때 肝臟의 鉛濃度는 5.9±1.33 µg/g이었으며, 7일 동안 5 mg Pb/kg bw/day를 우유식이와 곡류식이에 瓶과 캡슐로 소(牛)에 投與했을 때 肝臟의 鉛濃度는 各各 34.08±22.96 mg Pb/kg(우유식이, 병), 49.95±7.71 mg Pb/kg(우유식이, 캡슐), 6.48±2.14 mg Pb/kg(곡류식이, 병) 그리고, 11.43±5.21 mg Pb/kg(곡류식이, 캡슐)이었다고 Zmudzki 等²⁸⁾은 報告하고 있다. 또한, Conrad 等³⁰⁾도 수컷 albino wistar strain 흰쥐에 ²¹⁰Pb acetate(비방사능 10 µCi Pb/mg)를 靜脈內 投與 後 各 時間에 따른 肝臟에 蓄積된 量(%)을 10.48%(1시간), 9.04%(2시간), 9.07%(4시간), 2.07%(2일), 0.28%(14일)로 腎臟, 赤血球 다음으로 ²¹⁰Pb가 蓄積되어 있다고 報告했다.

本 研究에서는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서 實驗期間동안 4.449~14.952 mg/kg로 增加했으며, 實驗群 II, III, IV, V의 鉛濃度는 1.790~16.856 mg/kg으로 實驗期間동안 測定值의 範圍가 넓었다. 그러나, 實驗群 II, III, IV, V를 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 比較할 때 實驗群 II, III, IV, V의 8주째와 10주째 實驗群 II, III 實驗을 除外하고 統計學的으로 有意성이 認定되어 有效한 效果가 있었다($p < 0.05$). 또한, 各 實驗群間의 一定한 濃度差異에 의한 豫防效果差異가 대체로 있었다(Table 4). 이러한 結果는 鉛의 毒性이 GSH와 蛋白質 合成 사이의 代謝關係를 妨害한다는 Hsu³¹⁾의 主張을 根據로 할 때, 甘豆湯 中에 豊富한 蛋白質과 비타민 등이 肝代謝에 關與하는 것으로 생각한다.

脾臟은 鉛毒性의 重要한 器官은 아니다. 그러나, 脾臟은 白血球를 生成하고 老衰한 赤血球를 破壞시키며 食細胞機能과 免疫機能을 수행하는 器官으로 鉛이 免疫機能 障礙를 일으킨다는 文獻³¹⁾에 依據하여 鉛濃度를 測定하였다. 또한, 甘豆湯 成分中 甘草가 免疫機能을 強化시킨다는 結果를 根據¹⁶⁾로 할 때 脾臟에서 甘豆湯이 鉛毒性이 어떤 影響을 미칠 것으로 생각된다. Zmudzki 等²⁸⁾은 7일 동안 5 mg Pb/kg bw/day를 우유식이와 곡류식이에 瓶과 캡슐로 소(牛)에 投與했을 때 脾臟의 鉛濃度는 各各 1.46±0.41 mg Pb/kg(우유식이, 병), 1.69±0.59 mg Pb/kg(우유식이, 캡슐), 0.36±0.17 mg Pb/kg(곡류식이, 병) 그리고, 0.54±0.10 mg Pb/kg(곡류식이, 캡슐)의 結果를 얻었는데, 本 實驗에서는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서 12.461~16.119 mg/kg으로 나타났다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서는 實驗 2, 4, 6주째에 有意성이 認定되었으며($p < 0.05$), 8, 10주째에는 有意

성이 없었다(Table 5). 脾臟에서는 鉛濃度가 一定한 濃度 以上 增加되면 甘豆湯이 豫防效果를 나타내지 못하는 것으로 思料되며, 이에 대한 더 많은 研究가 必要하다고 생각한다.

十二指腸은 鉛이 最初로 吸收되는 곳이며 또한 가장 많이 吸收되는 重要한 標的器官 中の 하나이다.³⁰⁾ 十二指腸에서의 鉛吸收는 小腸絨毛 粘膜炎細胞를 통하여 發生하는데 攝取된 鉛의 10~40%를 吸收하며, 나머지는 大便으로 排泄된다.³²⁻³⁴⁾ 鉛은 吸收를 制限하는 피이드백(feed back) 機轉이 없으며, 投與 後 30분에 最大吸收가 일어나며, 6 μ 以下에서 쉽게 吸收된다.^{32,33)} 食餌攝取와 血中 鉛 사이의 有意한 相關性은 存在하지 않으며 鉛으로 因한 食慾不振, 食後 腹部不快感, 便秘, 泄瀉, 腸管의 痙攣性收縮(lead colic, 매우 強렬한 週期的 腹部痙攣), 胃痛症 等的 消化管 異常症狀이 發生한다.^{3,35)} 十二指腸에서 鉛吸收에 미치는 影響은 重要 營養素에 의해 吸收量의 차이가 심하다. 이런 이유는 腸管 밖에서 shared absorption receptor에 鉛과 競爭的인 철, 칼슘, 아연 等 필요한 營養素가 腸管水準에서 吸收 障礙 役割을 하기 때문이다.^{30,33,36)} 예를 들어 흰쥐에서 철결핍은 胃腸管에서 吸收增加와 組織에 鉛 停滯時間의 增加와 吸收率을 40%로 增加시켜 鉛中毒의 危險을 增加한다.³⁴⁾

本 實驗에서 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)은 34.669~64.804 mg/kg으로 腎臟, 肝臟, 脾臟의 鉛投與群에 比해 높은 수준을 나타냈다. 또한, 實驗群 II, III, IV, V의 鉛 測定値는 5.453~54.210 mg/kg이었다. 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 2주, 10주를 除外한 群에서는 有意性이 認定되지 않았다. 그러나, 4, 6, 8주째의 實驗群 II, III, IV, V의 鉛濃度가 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)보다 낮기 때문에 有意性은 없었지만, 낮은 수준의 豫防效果가 있었다. 또한 實驗群 II, III, IV, V間의 甘豆湯 濃度差異의 結果는 2주째 實驗에서는 認定되었으나, 10주째에서는 認定되지 않았다(Table 6). 대체로 實驗群 II, III, IV, V에서 鉛毒性에 대한 豫防效果가 나타나고 있는데, 이 結果는 甘豆湯 中 鉛의 吸收와 관련된 많은 成分의 役割 때문이라고 생각된다. 甘豆湯은 鉛이 十二指腸 粘膜炎細胞에서 吸收되는 것을 競爭的으로 沮害하는 異狀的인 成分을 갖고 있는 藥物이다. 甘豆湯 中の 甘草는 甘草酸의 칼륨, 칼슘, ammonium염으로 構成되었으며, 黑豆는 蛋白質, 칼슘, 인, 철, 維生素-A, V-B₁, B₂, B₁₂, choline 等 鉛의 吸收를 直接的으로 妨害하는 成分들이며,^{13,35)} 其他 分子量이 큰 많은

植物成分이 있으며,¹³⁾ 또한 甘草는 免疫機能을 強化시키는 效果가 있다.¹⁶⁾ 臨床的으로 甘草의 glycyrrhizin(GL) 및 glycyrrhetic acid는 抗潰瘍作用, 抗알러지作用, 肝炎治療, 抗癌, 放射能保護作用, prostaglandin抑制, 스트레스 負荷 및 LPS 投與시 血中 corticosterone과 histamine 遊離抑制效果 等に 使用되고 있다.¹⁶⁾ 또한, 甘豆湯은 傳統的으로 모든 藥物이나 物質의 中毒에 使用하는 代表的 處方이며,^{17,25,26)} 臨床的으로는 甘豆湯의 強한 緩和作用을 통하여 腹中 變急作痛같은 급작스런 심한 腹痛를 치료하는데 鉛中毒은 胃腸關聯 疾患을 일으키는데 급작스런 腹痛은 鉛中毒의 독특한 症狀임을 상기할 때, 甘豆湯의 效果와 鉛의 症狀으로 서로 밀접한 關聯性이 있음을 알 수 있다.

中樞神經系와 末梢神經系는 鉛의 毒性側面에서 가장 重要한 標的器官이다.²³⁾ 鉛이 神經系에 미치는 重要 臨床症狀으로는 hipoyl dehydrogenase 抑制, transaminase 活性值 增加, pyruvate dehydrogenase 活性減少와 thyrotropin-stimulating hormone (TSH)에 影響을 끼친다.³⁷⁾ 精確한 機轉은 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만 中樞神經系 機能 誘發하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 實驗動物의 腦에서 解剖學的, 神經化學的 變化에서 鉛의 神經毒性作用이 제 1의 場所로서 視床下部를 암시하고 있으며,¹²⁾ 또한 norepinephrine, dopamine 같은 많은 腦神經 傳達物質의 分泌에 影響³²⁾을 미치는 것으로 알려져 있다. 이런 結果들은 鉛이 合成, 分泌, 吸收, 收容體 結合 같은 多樣한 機能段階에서 作用함으로써 多樣한 神經傳達物質에 影響을 끼치는 것으로 생각된다.³⁸⁾ Zmudzki 等²⁸⁾은 7일 동안 5 mg Pb/kg bw/day를 우유식이와 곡류식이에 瓶과 캡슐로 소(牛)에 投與했을 때 小腦의 鉛濃度는 各各 0.6 \pm 0.10 g Pb/kg(우유식이, 병), 0.55 \pm 0.04 mg Pb/kg(우유식이, 캡슐), 0.17 \pm 0.07 mg Pb/kg(곡류식이, 병) 그리고, 0.18 \pm 0.09 mg Pb/kg(곡류식이, 캡슐)의 結果를 얻었으며, Kimmel 等³⁹⁾은 0, 0.5, 5, 25, 50 그리고 250 ppm 鉛(as Pb-acetate)를 6~7주 동안 암컷 CD 흰쥐에 食餌飲料를 통하여 投與했을 때 ND-0.22(對照群), ND-0.87 ppm(5 ppm), ND-2.05 ppm(50 ppm)으로 나타났으며, Grant 等⁴⁰⁾도 鉛에 露出이 안된 수놈과 交配시켜 妊娠과 授乳 9개월 동안 慢性的으로 0, 0.5, 5, 25, 50 그리고 250 ppm 鉛을 食餌飲料를 통해 投與했을 때, ND-0.02 μ g/g(對照群), ND-0.03 g/g(5 ppm) 그리고, ND-0.24 μ g/g(50 ppm)의 結果를 얻었다.

本 實驗에서는 實驗群 II, III, IV, V에서 1.401~

13.425 mg/kg 값으로 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群) 5.682~13.688 mg/kg과 比較했을 때 골고루 有意性이 認定되고 있으나, 甘豆湯의 濃度差異에 의한 一定한 傾向은 없었다. 腦에서 甘豆湯이 鉛毒性으로 인한 豫防效果에 미치는 影響은 實驗 2, 4, 6주째에 상당한 效果가 認定되었으나, 8, 10주째에는 效果의 정도가 초기에 비해 약해졌다(Table 7). 태어날 때부터 慢性的으로 鉛에 露出시킨 흰쥐에서는 成長率, 腦의 무게, 腦蛋白質 含量은 有意한 差異가 없었지만, 對照群에 비해 相當한 情緒不安症이 있었다.³⁹⁾ 또한, 小兒에서 흔한 最少 腦機能 障礙의 症狀과 鉛中毒症狀가 거의 一致하여 monoaminergic 機能 障礙로 생각된다.⁴¹⁾ 腦의 機能障礙는 永久的이기 때문에 受容範圍인 25 µg/dl 血中鉛 보다 비록 낮은 값이지만, 神經學的 毒性에 대한 基準値를 10~15 µg/dl로 낮춰야 한다고 주장하고 있다.^{42, 43)} 특히 킬레이트 化合物은 腦의 鉛濃度 除去에 非效果的이기 때문에 現在로서는 腦中の 鉛을 效率的으로 除去할 藥物이 없으나,^{23, 44)} 最近 ascorbic acid나 thiamine을 Ca-Na₂EDTA와 同時에 投與했을 때 中樞神經系로부터 鉛을 效果的으로 除去한 結果를^{23, 45)} 볼 때, 未來에 甘豆湯과 Ca-Na₂EDTA를 同時에 投與하여 中樞神經系를 鉛으로부터 保護할 수 있는 方法을 研究할 수도 있을 것이다.

骨格系는 鉛의 重要 貯藏所인데, 總身體負荷量의 85~95%까지 貯藏한다.^{32, 46, 47)} 이러한 理由는 骨格系 중에서 鉛의 半減期는 10~20년으로 길며, 骨髓에 貯藏되는 鉛의 化學的인 反應이 거의 없는 것이 特徵이다. 그러나, 骨格系의 鉛은 重要한 鉛露出의 內的要因 役割을 한다.³²⁾ 실제로 妊娠, 授乳, 閉經期後의 骨多孔症으로 鉛分泌을 높이며, 또한 bone minerals는 妊娠동안 分泌되어 胎兒 營養供給에 도움을 주는데, maternal bone lead가 다른 bone minerals과 함께 分泌되는데 이때 胎兒는 致命的이다.³⁵⁾ Conrad 등³⁰⁾은 수컷 albino wistar strain 흰쥐에 ²¹⁰Pb acetate(비방사능 10 µCi Pb/mg)를 靜脈內 投與後 各 時間에 따른 量(%)은 1.50%(1시간), 1.82%(2시간), 1.63%(4시간), 2.12%(2일) 그리고, 2.36%(14일)로 時間이 지날수록 다른 臟器의 減少傾向에 비해 增加했다고 했다.

本 實驗의 鉛投與群에서도 10.408~24.740 mg/kg으로 增加하고 있으나, 十二指腸, 腎臟의 鉛濃度보다 낮은 測定値를 얻었다. 또한, 實驗群 II, III, IV, V는 0.513~22.373 mg/kg으로 나타나 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II의 2, 8주째를 除外한 實驗群 II, III, IV, V의 期間에 統計의 有意性이 認

定되었다(p<0.05). 또한, 大體的으로 實驗群 II, III, IV, V와의 甘豆湯 濃度 差異에 의한 變化가 나타나는 傾向이 있었다(Table 8).

大便은 小便과 더불어 鉛을 排泄하는 重要 通路이다. 攝取된 鉛의 10~40%를 十二指腸에서 吸收하고, 나머지는 大便으로 排泄한다. 또한, 膽囊管은 吸收된 鉛을 大便으로 排泄시키는 重要役割을 한다.^{30, 32)} Ziegler 등³¹⁾은 嬰兒에서 鉛의 吸收와 排泄에 관한 研究에서 鉛의 攝取와 大便으로 排泄은 $y = 0.443X + 0.545$ 의 回歸方程式을 갖으며, 鉛의 攝取와 大便排泄을 正의 相關性($r = 0.710$)이 있는 것으로 나타났으며, 또한 류 등⁴⁸⁾은 實驗的으로 誘發한 鉛中毒 wistar계 흰쥐에서 鉛의 體內 分布에 대한 3주간 0.2% 초산납 용액을 飲料水 대신 攝取하도록 하여 鉛中毒을 誘發시켜 1, 2, 4, 8주 후에 大便에서의 鉛濃度를 測定하였는데 實驗期間동안 鉛의 排泄이 減少하였다.

本 實驗에서 大便中 鉛測定値는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서 190.4~1729.3 mg/kg으로 實驗期間동안 增加하는 傾向이 있었다. 그러나, 實驗群 II, III, IV, V의 大便中 鉛測定値는 實驗群 II(817.8~1817.4 mg/kg), 實驗群 III(932.6~1813.3 mg/kg), 實驗群 IV(1016.5~1876.0 mg/kg), 實驗群 V(1188.8~1788.8 mg/kg)으로 나타나 大便中 鉛測定値가 점점 增加하였다. 그러나 2, 4, 6주째 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 對照群 사이의 相對的 鉛濃度 差異가 큰 반면 8, 10주째 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V 사이의 鉛 含量의 差異는 微微하였다(Fig. 1). 本 實驗의 結果에서 大便中的 鉛測定값이 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에 비해 2, 4, 6주에 實驗群 II, III, IV, V에서 크게 增加한 結果에서 甘豆湯이 鉛 排泄을 促進하는 것으로 생각된다. 그러나, 이에 대한 結果는 十二指腸 등에서 鉛吸收의 增加 및 沮害 등에 影響을 미치는 要素들과 關聯지어 더 많은 研究가 必要하다고 생각한다.

2. 鉛의 病理組織學的 影響과 甘豆湯의 豫防效果

Holtman 등⁴⁹⁾은 神經系(中樞, 末梢)에 鉛이 매우 敏感하며, 鉛의 濃度가 증가함에 따라 神經單位에 細胞質 空胞化, 內形質 細網 腫瘍과 核膜腫瘍, 미토콘드리아 出血, 그리고 核濃縮이 나타난다고 했으며, Markovac 등⁵⁰⁾은 腦微細血管의 發達初期에 鉛에 의해 가장 취약해서 특별히 分化된 機能의 損失과 腦關門의 破壞를 일으킨다고 했다. 또한, 鉛에 長期間 露出되며, 視上下部 또는 下垂體障礙로 인하여

初期에 直接的으로 辜丸毒성을 일으키며,¹¹⁾ 뼈에서는 鉛毒性 病理過程 동안에 骨多孔症같은 bone demineralization이 發生한다고 Long 等⁴⁷⁾은 주장했으며, ACGIH¹⁾도 肝 實質에서 分離된, 稠密한 染色集團이 發見된다고 했다. 腎臟은 鉛中毒時 가장 크게 影響을 받는 標的器官인데,³¹⁾ ACGIH,¹⁾ Rom 等,⁴⁾ Casarett 等⁵¹⁾은 近位 細尿管 損傷, 汗외구조 機能障病, 核內 封入體 形成, 近位 細尿管, 上皮細胞, 內皮細胞, 그리고 基質顆粒의 腫瘍과 稀釋으로 미토콘드리아막에 影響을 끼친다고 했다.

本 實驗의 病理組織學的 觀察에서의 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서는 典型的인 鉛毒性組織 病變이 나타났다. 즉, 腎臟의 光學顯微鏡 觀察에서 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서는 病所가 內部 皮質에 넓게 分布되어 있으며, cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 等の 典型的인 鉛中毒 組織病變이 나타났다. 또한, 細尿管內 尿管柱(urinary cast)의 損傷과 hemosiderin이 자주 曲細尿管에 나타나, 既存의 研究^{1, 4, 27)}와 一致하였다(Photo 1B). 그러나, 甘豆湯 投與와 濃도가 增加함에 따라 cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 等이 存在하지 않아 實驗群 V에서는 對照群과 거의 비슷한 正常 細胞로 回復되었다. 이런 組織學的 結果는 腎臟內 鉛濃度 研究의 Table 3 보다 뚜렷한 結果였는데, 結果의 差異에 대해서는 좀더 研究해야 할 것으로 思料된다(Photo 1C-F). Fowler 等²⁷⁾은 食餌飲料로 6~9개월 동안 投與했을 때, 5 ppm(암컷 흰쥐) 그리고, 25 ppm(수컷 흰쥐)에서부터 腎臟의 病理組織學的 病變이 나타났다고 했는데, 脾臟에서는 250 ppm 濃도로 投與했을 때 비로소 組織學的 病變이 나타났다고 했다.

本 實驗에서 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서는 脾臟에서 典型的인 鉛毒性인 red pulp의 細胞 質內에서 hemosiderin이 나타나, 既存의 研究²⁷⁾와 一致하였다(Photo 2B). 그러나, 甘豆湯投與 濃도가 增加함에 따라서 實驗群間의 差異를 나타내는 hemosiderin이 實驗群 III, IV, V에서 나타나지 않았으나, 腎臟에 비해 뚜렷한 組織學的 變化는 發見되지 않았다(Photo 2C-F). 이러한 結果는 甘豆湯의 歸經(一種의 標的器官)이 腎臟, 胃腸關을 考慮할 때, 脾臟內에서의 藥物의 作用이나 量이 적었다고 생각 한다. 그러나, 이에 대한 精確한 機轉은 좀더 研究가 必要하다고 사료된다.

本 實驗에서 甘豆湯이 鉛毒性 豫防에 미치는 機轉은 既存의 解毒機轉과 同一하다고 볼 수 있는데 그 이유는 첫째로 甘草 中の 甘草酸과 黑豆의 成分에

칼슘과 인이 包含되어 있고, 둘째로 甘豆湯 成分 中에 豊富한 蛋白質, 비타민-A, B₁, B₂, B₁₂ 等이 있어 既存의 論文과 一致하며, 셋째로 實驗群의 十二指腸 鉛濃도가 鉛投與群 濃도보다 적고, 大便 鉛濃도가 鉛投與群 濃도보다 많으며(Table 6, Fig. 1), 넷째로 腎臟의 組織學的 觀察에서 뚜렷한 回復效果(Photo 1, 2) 等の 實驗結果를 考慮해 볼때 甘豆湯이 鉛의 吸收에 人體內 組織에서 同形이온인 Ca²⁺과 競爭的으로 結合하려는 性質과 臟內에서 磷成分과 結合하여 難溶性 鹽을 形成하여 吸收을 방해하여 大小 便으로 排泄되는 것으로 推定된다.

V. 要約 및 結論

本 研究는 Sprague-Dawley 흰쥐에게 韓藥材 甘豆湯을 各各 133, 266, 532, 1064 mg/kg을 2회 投與하고, 나중에 鉛 300 mg/kg을 1회 投與하는 方法으로 10회 반복 實驗하여 甘豆湯이 鉛毒性에 미치는 豫防效果를 알아보고자 하였다. 이를 위하여 各 臟器 및 大便 中の 鉛濃도와 臟器의 病理的 現像에 대한 光學顯微鏡 觀察을 통하여 알아보고자 실시한 實驗에서 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 甘豆湯이 鉛의 臟器 및 大便의 蓄積에 미치는 影響

1) 腎臟에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 II의 4주, 實驗群 III의 6주, 實驗群 IV의 2주, 4주, 6주째의 實驗에서 有意성이 있었다($p < 0.05$).

2) 肝臟에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 III의 2주, 4주, 6주, 實驗群 IV의 2주, 4주, 6주째 實驗에서 統計學的으로 有意성이 있었다($p < 0.05$).

3) 脾臟에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 II의 6주, 實驗群 III의 2주, 6주, 實驗群 IV의 2주, 4주, 6주, 그리고 實驗群 V의 2주, 6주째 實驗에서 統計學的으로 有意성이 있었다($p < 0.05$).

4) 十二指腸에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서 實驗群 II의 2주, 10주, 實驗群 III의 2주, 10주, 實驗群 IV의 2주, 10주 그리고 實驗群 V의 2주 實驗에서 有意성이 認定되었다($p > 0.05$).

5) 腦에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間의 比較에서

實驗群 II의 6주, 10주째, 實驗群 III의 2주, 6주, 10주째, 實驗群 IV의 2주, 4주, 8주, 10주째, 그리고 實驗群 V의 2주, 6주째 實驗에서 統計學的으로 有意性이 있었다($p < 0.05$).

6) 大腿骨에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間的 比較에서 實驗群 II의 4주, 6주, 10주째와 實驗群 III, IV, V(0.749~16.301 mg/kg)의 값으로 2, 4, 6, 8, 10주째 모든 實驗에서 有意性이 認定되었다($p < 0.05$).

7) 大便에 蓄積된 鉛濃度變化는 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)과 實驗群 II, III, IV, V間的 比較에서 實驗群 II의 817.8~1817.4 mg/kg, 實驗群 III의 932.6~1813.3 mg/kg, 實驗群 IV의 1016.5~1876.9 mg/kg 그리고, 實驗群 V의 1188.8~1788.8 mg/kg으로 實驗期間동안 鉛投與群에 비해 增加하였으나, 對照群은 큰 變化가 없었다. 또한, 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)의 濃度는 實驗期間동안 점점 增加하였다.

2. 病理組織學的 觀察

腎臟의 光學顯微鏡 觀察에서 實驗群 I(鉛 300 mg/kg 投與群)에서는 病所가 内部 皮質에서 넓게 分布되어 있으며, cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 등의 典型的인 鉛中毒 組織病變이 나타났다. 또한, 細尿管內 尿圓柱의 損傷과 hemosiderin이 자주 曲細尿管에 발견되었다. 實驗群 II에서는 cytomegaly, karyomegaly, inclusion body 등이 鉛投與群에 비해 적어졌고, 그러나 尿圓柱(urinary cast) 등은 變化가 없었다. 實驗群 III에서는 cytomegaly가 少量 存在하고 inclusion body는 존재하지 않았으며, karyomegaly는 거의 나타나지 않아 腎臟 細尿管이 거의 正常的으로 回復하였다. 實驗群 IV에서는 더 많은 回復效果가 있었고 實驗群 V에서는 많이 再生이 되어 對照群과 비슷한 組織學的 觀察이 나타났다. 脾臟의 光學顯微鏡 觀察에서 鉛投與群에서는 hemosiderin이 red pulp의 cytoplasm內에서 觀察되었으나, 實驗群 II, III, IV, V群에서는 觀察되지 않았다.

參考文獻

- 1) American Conference of Governmental Industrial Hygienists : Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances in the Work Environment 4th Edition, 1992.
- 2) Clayton, G. D. and Clayton, F. E. : Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, A Wiley-Intersci-

ence Publication, N. Y., 1687-1726, 1981.

- 3) Luigi, P. : Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Third Edition, International Labour Office, Geneva, 12, 174-176, 1197-1209, 1983.
- 4) Row, W. N., Renzetti, A. D., Lee, J. S. and Archer, V. E. : Environmental and Occupational Medicine, Little Brown and Company, 433-437, 1983.
- 5) Norman : Environment and Health, Ann Arbor Science, 383-390, 1981.
- 6) Subramanian, K. S. and Connor, J. W. : Lead Contamination of Drinking Water. *Journal of Environmental Health*, 54(2), 29-32, 1991.
- 7) Lu, F. C. : Basic Toxicology, Fundamentals, Target Organ and Risk Assessment, 2nd Edition, Hemisphere Publishing Corporation, Bristol, PA, 302-304, 1991.
- 8) Zelikoff, J. T., Li, J. H., Hartwig, A., Wang, X. W., Costa, M. and Rossman, T. G. : Genetic Toxicology of Lead Compounds. *Carcinogenesis*, 9(10), 1727-1732, 1988.
- 9) Brown, R. S., Hingerty, B. E., Dewan, J. C. and Klug, A. : Pb(II)-Catalysed Cleavage of the Sugar-Phosphate Backbone of Yeast tRNA^{Phe}-Implications for Lead Toxicity and Self-Splicing RNA. *Letter to Nature*, 303, 543-545, 1983.
- 10) 류철인, 조병만, 이지호, 황인경, 이수일, 김돈균 : 연취급 근로자들의 면역능의 변동에 관한 조사. *대한산업의학회지*, 3(2), 135-143, 1991.
- 11) Rodamilans, M., Osaba, M. J., Figueras, J. T., Filat, F. R., Marques, J. M., Perez, P. and Corbella, J. : Lead Toxicity on Endocrine Testicular Function in an Occupationally Exposed Population. *Human Toxicol*, 7, 125-128, 1988.
- 12) Sokol, R. Z., Madding, C. E. and Swerdloff, R. S. : Lead Toxicity and the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis. *Biology of Reproduction*, 33, 722-728, 1985.
- 13) 上海科學技術出版社 : 中藥大辭典, 常務印書館, 567-572, 2382-2383, 1978.
- 14) 李永宇, 康舜洙 : 藥物配合에 따른 甘草의 主治作用變化에 對한 考察. *方劑學會誌*, 2(1), 59-66, 1991.
- 15) 邵 韋, 米廣太 : 甘草酸鉀增溶作用的研究. *中草藥*, 23(3), 127128, 1992.
- 16) 韓宗현 : 감초의 면역조절작용에 관한 연구. 전주 우석대학교 약학대학 박사학위논문, 1991.
- 17) 대한산업보건협회 : 근로자 건강진단 검사방법. 대한산업보건협회, 367-371, 1989.
- 18) 上海中醫學院 : 中草藥學. 常務印書館, 525-527, 19

- 81.
- 19) 申正植, 蔡炳允 : 仙遺糧湯, 紫金錠, 甘豆湯이 HgCl₂ 中毒家兎의 肝損傷에 미치는 영향. 慶熙醫大論文集, 1, 77-97, 1988.
- 20) 李仙童 : DDVP 급성중독 Mouse에 甘豆湯의 예방 효과에 관한 연구. 서울대학교 보건대학원 석사학위논문, 1988.
- 21) Yew Chi-Yoon : Studies on the Detoxicating Effect of Water Extracts of Glycyrrhizia Radix and Black Beans on Lead Poisoning, College of Oriental Medicine, Won Kwang University, Iri, Korea, 1983.
- 22) 예방의학과 공중보건 편집위원회 : 예방의학과 공중보건. 계축문화사, 226-231, 1991.
- 23) Goyer, R. A. and Cherian, M. G. : Ascorbic Acid and EDTA Treatment of Lead Toxicity in Rats. *Life Science*, 24, 433-438, 1978.
- 24) 丁 鑽, 閔康鎮, 姜會洋 : 황금수침액의 鉛中毒 해독작용에 관한 연구. 한국환경위생학회지, 17(2), 95-101, 1991.
- 25) 黃度淵 : 對譯證脈 方藥合編辨證增補版, 南山堂, 263, 1980.
- 26) 許 凌 : 原本東醫寶鑑. 南山堂, 585-590, 1980.
- 27) Fowler, B. A., Kimmel, C. A., Woods, J. S., McConnell, E. E. and Grant, L. D. : Chronic Low-Level Lead Toxicity in the Rat III. An Integrated Assessment of Long-Term Toxicity with Special Reference to the Kidney. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 56, 59-77, 1980.
- 28) Zmudzki, J., Bratton, G. R., Womac, C. and Rowe, L. D. : The Influence of Milk Diet, Grain Diet, and Method of Dosing on Lead Toxicity in Young Calves. *Toxicology and Applied Pharmacology* 76, 490-497, 1984.
- 29) Suzuki, T. and Yoshida, A. : Effect of Dietary Supplementation of Iron and Ascorbic Acid on Lead Toxicity in Rats. Département of Agricultural Chemistry, Nagoya University, 982-988, 1979.
- 30) Conrad, M. E. and Barton, J. C. : Factors Affecting the Absorption and Excretion of Lead in the Rat. *Gastroenterology*, 74(4), 731-740, 1978.
- 31) Hsu, J. M. : Lead Toxicity as Related to Glutathione Metabolism. *J. Nucl. Med.*, 111, 2633, 1981.
- 32) Hu, H. : Toxicology of Lead, Occupational Health Program, HSPH, Channing Laboratory, 1-9, 1992.
- 33) Hammound, P. B., Chernausek, S. D., Succop, P. A., Shukla, R. and Bornschein, R. L. : Mechanism by which Lead Depresses Linear and Ponderal Growth in Weanling Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 99, 474-486, 1989.
- 34) Ziegler, E. E., Edwards, B. B., Jensen, R. L., Magaffey, K. R. and Fomon, S. J. : Absorption and Retention of Lead by Infants. *Department of Pediatrics*, 12, 29-34, 1978.
- 35) Markowitz, M. E. and Weinberger, H. L. : Experience and Reason-Briefly Recorded. *Pediatrics*, 86(3), 455-467, 1990.
- 36) Aburada, M., Takeda, S., Ito, E., Nakamura, M. and Hosoya, E. : Protective Effects of Juzentaihoto, Dried Decoction of 10 Chinese Herbs Mixture, Upon the adverse Effects of Mitomycin C in Mice. *Pharmacobio Dyn*, 612, 1000-1004, 1983.
- 37) Huseman, C. A., Moriarty, C. M. and Angle, C. R. : Childhood Lead Toxicity and Impaired Release of Thyrotropin-Stimulating Hormone. *Environmental Research*, 42, 524-533, 1987.
- 38) Regunathan, S. and Sundaresan, R. : Pyruvate Metabolism in the Brain of Young Rats Intoxicated with Organic and Inorganic Lead. *Journal of Neurochemistry*, 43(5), 1346-1351, 1984.
- 39) Kimmel, C. A., Grant, L. D., Sloan, C. S. and Gladen, B. C. : Chronic Low-Level Lead Toxicity in the Rat I. Maternal Toxicity and Perinatal Effects. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 56, 28-41, 1980.
- 40) Grant, L. D., Kimmel, C. A., West, G. L., Martinez-Vargas, C. M. and Howard, J. L. : Chronic Low-Level Lead Toxicity in the Rat II. Effect on Postnatal Physical and Behavioral Development. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 56, 42-58, 1980.
- 41) 이병철 : 흰쥐에서 만성납중독이 뇌의 Biogenic Amine 함량에 미치는 영향. 연세의대 학위논문집, 214-225, 1990.
- 42) Batschelet, E., Brand, L. and Stein, A. : On the Kinetics of Lead in the Human Body. *J. Math Biol.*, 8, 15-23, 1979.
- 43) Grandjean, P., Lyngbye, T. and Hansen, O. N. : Lesson from a Danish Study on Neuropsychological Impairment Related to Lead Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 94, 111-115, 1991.
- 44) Klassen, C. D., Amdur, M. O. and Doull, J. : Toxicology 3th ed., Macmillan, N. Y., 585, 1988.
- 45) Flora, S. J. S. and Singh, S. and Tandon, S. K. : Chelation in Metal Intoxication X VIII, Combin-

- ed Effects of Thiamine and Calcium Disodium Versenate and Lead Toxicity, *Life Sciences*, **38**, 67-71, 1985.
- 46) Agency for Toxic Substance and Disease Registry : The Nature and Extent of Lead Poisoning in Childhood in the United States, A Report to Congress, Atlanta, Georgia, Department of Health and Human Services, 1988.
- 47) Long, G. J., Rosen, J. F. and Pounds, J. G. : Cellular Lead Toxicity and Metabolism in Primary and Clonal Osteoblastic Bone Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **102**, 346-361, 1990.
- 48) 류종훈, 김동섭, 정혜주, 최가환, 나한광, 박인숙, 김성윤, 문화희, 이영근, 진 강, 손동현 : 실험적으로 유발한 납중독 흰쥐에서 납의 체내 분포에 대한 Ascorbic Acid의 영향. 국립보건안전연구원보 **4**, 245-257, 1991.
- 49) Holtman, D., Olson, J. E., Devries, C. and Bensch, K. : Lead Toxicity in Primary Cultured Cerebral Astrocytes and Cerebellar Neurons. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **89**, 211-225, 1987.
- 50) Markovac, J. and Goldstein, G. W. : Lead Activates Protein Kinase C in Immature Rat Brain Microvessels. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **96**, 14-23, 1988.