

## 식이와 함께 섭취시킨 미량의 납 수준과 납 섭취기간이 납의 체내 축적 및 분포에 미치는 영향

이 명 희\* · 한스 쉥켈

호헨하임대학교 동물영양연구소

에밀-볼프 스트라세 11, 7000 슈트트가르트 70, 독일

### Effect of Very Low Levels of Lead in Diet and Exposure Time on the Accumulation and Distribution of Lead in Rat Organs

Lee, Myung Hee · Hans Schenkel

*Institute of Animal Nutrition, Hohenheim University*

*Emil-Wolf Strasse 11, 7000 Stuttgart 70, Germany*

#### ABSTRACT

Effect of very low level of lead in diet and exposure time on the accumulation and distribution in organs and tissues was investigated with growing rats. 21 days old Sprague-Dawley rats were exposed to lead for 7, 14 and 21 days by feeding of 0.03, 0.42, 0.92 and 1.46mg/kg Pb as Pb-acetate containing diet, respectively. Lead concentrations in blood, liver, kidney and bone exhibit a linear relationship with lead levels in diet. After 7 days of exposure, the greatest dose dependent accumulation of lead was found in kidney and followed in bone. However, after 14 and 21 days, the dose dependent accumulation of lead in bone was about two fold greater than that in kidney. The accumulation of lead in liver and blood was relatively low. As continuous exposure to lead, the concentrations of lead in liver, kidney, blood and intestinal tracts were rather not increased with exposure time. However, bone lead concentration was increased with exposure time by feeding of 0.92 and 1.46mg/kg Pb in diet, but not 0.42mg/kg. The lead concentration in gastrointestinal tracts tends also to increasing with lead levels in diet after 7 and 14 days of exposure. However, by 21 days of exposure the lead concentration revealed relatively constant value regardless of the dietary lead levels. It is concluded that the binding capacity of the lead in blood, liver, kidney and bone seems to be increased with increasing lead levels in diet. The lead concentration in these organs, with the exception of the lead in bone, seems, however, to be standing under steady state regulation by continued exposure with the same dietary lead level. Therefore, by chronic exposure condition with environmental relevant lead level bone might be a principle target organ for lead and blood lead represents better the current lead exposure than the lead body burden.

**KEY WORDS** : very low levels of lead · dose-response · pb-accumulation · pb-distribution.

채택일 : 1993년 12월 17일

\*현 근무지 : 축산시험장 영양이용과, 수원시 권선구 오목천동 564번지

## 서 론

납은 2000여년 전 부터 알려진 환경 공해 물질로써 납의 독성에 관하여는 고대 그리스와 아랍의 학자들도 이미 잘 알고 있을 정도로 오랫동안 인정되어져 왔다<sup>1)</sup>. 지난 수년동안에 납의 독성에 관하여 활발한 연구가 진행되었으나 sub-clinical lead poisoning에 관한 것이 주종을 이루었으며, 생리적인 수준의 미량의 납에 대한 연구는 거의 행하여지지 않았다. 그러나 실제로 사람에게 있어서 납의 섭취는 직업적으로 납에 노출되거나, 흡연 혹은 어린이 등의 특수한 경우를 제외하고는 상당히 낮은 수준으로 일생에 걸쳐서 일어나며, 주요 납의 급원으로는 섭취하는 음식물과 식수를 들 수 있다. Dabeka등<sup>2)</sup>과 Loukari and Salminen<sup>3)</sup>의 보고에 따르면 선진 구미 국가에서 식이를 통한 성인의 하루 평균 납의 섭취량은 약 50 내지 300 $\mu\text{g}$ 으로 추정되고 있으며, Ikeda등<sup>4)</sup>은 특별히 납에 오염되지 않은 지역에 거주하는 일본 농촌 남성 및 여성의 일일 평균 식이를 통한 납의 섭취량을 각각 38.2와 32.8  $\mu\text{g}$ 으로 보고하고 있다. 따라서 보통사람들의 일상 생활중에서는 외부적으로 어떠한 납의 중독 증세도 발현되지 않으면서 체내에는 일생을 통하여 축적이 일어나게 된다<sup>5)</sup>.

그러나 독성물질의 섭취 허용량의 기준을 결정함에 있어 미량의 섭취에 따른 만성독성에 관한 연구의 어려움 때문에 많은 경우에 상당량의 독성물질을 비교적 단기간 동안에 실험동물에게 섭취시킨 후 얻은 결과로부터 safety chronic level을 추정하게 된다<sup>6)</sup>. 납의 독성에 관한 연구도 예외로 볼 수는 없으며 따라서 실제로 environmental relevant 수준의 납을 만성적으로 섭취하였을 때 납의 체내 흡수율 및 보유율은 상당량의 납을 투여한 실험의 결과로부터 추정된 것에 비하여 더 높거나 혹은 더 낮을 수도 있다<sup>7)</sup>.

따라서 본 연구는 미량의 environmental relevant수준의 납을 식이와 함께 섭취시켰을 때 납 첨가수준 및 납의 섭취기간에 따른 동물의 조직 및 장기에 축적되는 납의 Dose-Response 상관관계

와 흡수된 납의 체내 분포 및 축적에 대하여 알아보고자 수행되었다.

## 재료 및 내용

### 1. 실험동물 및 사육

실험동물은 체중이 약 50g 되는 생후 21일된 Sprague-Dawley종 숫쥐(SIV, Ivanovas, Kissleg, Allgaeu, Germany)를 사용하였으며 실험식이를 섭취시키기 전에 총 108마리의 실험동물 중에서 36마리를 무작위로 선정하여 실험개시 전 체내 납의 축적상태를 조사하는데 사용하였다. 나머지 72마리의 실험동물은 3개의 실험식이군과 하나의 대조식이군에 각각 18마리씩 완전 임의 배치하여 한마리씩 plexyglass로 된 대사실험용 케이지에서 사육하였다. 사료공급은 controlled feeding을 통하여 모든 군의 동물이 가능한 동일한 양의 사료를 섭취하도록 하였으며, 사료공급량은 자유채식시킨 예비실험에서 얻은 성장에 따른 사료섭취량을 기초로 하여 3일 혹은 4일 간격으로 증가시켜 주었다. 사료는 매일 아침 8시에 케이지에 고정시킨 회전이 가능한 접시에 담아 주었으며, 이때 전날 공급된 사료중 남긴 것은 무게를 단 후 폐기하고, 신선한 사료를 공급하였다. 매일 오후 3시 경에는 실험동물이 공급된 사료를 다 섭취하도록 유도하기 위하여 접시에 흩어진 사료를 긁어 모아 주었다. 실험기간 동안에 double distilled water는 임의로 섭취하도록 하였으며 사육실의 온도는 20 $^{\circ}\text{C}$ , 상대습도는 55%로 유지하고, 명암 주기는 (08:00~20:00) 12시간 간격으로 조절하였다.

### 2. 실험식이

본 연구에서 사용한 식이는 glucose-ovalbumin-cellulose를 기초로 하는 반합성식이로 식이의 조성은 Table 1에 나타내었다. 실험식이의 납수준은 0, 0.5, 1 및 1.5mg/kg이 되도록 준비하였으며 납을 첨가하는 실험식이에겐 해당량의 Pb-acetate/포도당 premix를 basal diet의 포도당과 교환하여 첨가하였다. Pb-acetate/포도당 premix는 일정량의 물에 Pb-acetate를 용해시키고, 포도당을 첨가하여 냉동건

## 미량의 납의 체내 축적 및 분포

**Table 1.** Composition of basal diet

Ingredients	%
Glucose <sup>1)</sup>	50.65
Ovalbumin <sup>2)</sup>	26.50
Soybean oil	8.00
Cellulose <sup>3)</sup>	7.00
Mineral premix <sup>4)</sup>	5.65
Vitamine premix <sup>5)</sup>	2.00
Trace elements premix <sup>6)</sup>	0.20

- 1)  $\alpha(+)$  Glucose monohydrate (Fa. Merck, Darmstadt/Germany).
- 2) (Fa. Fauth & Cd., Mannheim/Germany).
- 3) Cellulose powder (Fa. Schleicher & Schuell, Dassel/Germany).
- 4) Mineral premix, in kg (glucose add 1kg) : 188.8g  $\text{CaCO}_3$ , 340g  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 71g  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 169.1g  $\text{KCl}$ , 225.3g  $\text{NaCl}$ , 59g  $\text{Fe-citrate}$ .
- 5) Vitamine premix, in kg (glucose add 1kg) : 275000IU Vit A, 27500IU Vit D<sub>3</sub>, 11.0g Vit E, 50mg Vit K<sub>3</sub>, 1.0g Vit C, 1.0g Vit B<sub>1</sub>, 1.0g Vit B<sub>2</sub>, 0.5g Vit B<sub>6</sub>, 1.5g Vit B<sub>12</sub>, 2.5g nicotinic acid, 2.5g Ca-pantothenic acid, 0.2g Folic acid, 0.26g Biotin, 5.0g m-Inositol, 5.0g p-Amino-benzoic acid, 50.0g Cholin chloride.
- 6) Trace elements premix, in kg (glucose add 1kg) : 12.31g  $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 10.05g  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 44.7g  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 0.13g  $\text{KI}$ , 5.53g  $\text{NaF}$ .

조식킨 다음, 분말화하여 준비하였다. Trace elements premix와 vitamine premix는 각각의 성분을 미리 소량의 포도당과 잘 마쇄하여 알갱이나 덩어리를 없도록 한 후 단계적으로 포도당을 첨가하여 혼합하였으며 무기질원으로는 고순도의 약품을 사용하여 불필요한 중금속의 오염원을 제거하였다. 완성된 사료는 4°C의 냉장고에 보관하면서 급여하였다.

### 3. 혈액 및 장기의 채취

실험식이를 섭취시키기 시작한 후 7일, 14일 그리고 21일째 되는 날, 사료를 공급하기 전에, 각각의 실험군으로부터 6마리씩의 동물을 임의로 선정하여 체중을 달고 에테르 마취하에서 절두하여 희생시켰다. 혈액은 목동맥으로부터 heparin 처리된 polystyrene tube (Natrium Heperinate ; NOVO Industry GmbH)에 채취하였으며, 채취한 혈액은 즉시 Stoe-

pler<sup>8)</sup>의 방법에 따라 단백질을 제거한 후 분석 시까지 -40°C에서 저장하였다. 간장과 양쪽의 신장은 조심스럽게 사체로부터 절취하여 생리식염수로 행군 후 여과지로 물기를 제거하고, 대퇴뼈는 수술칼을 이용하여 뼈에 붙은 근육을 제거하고 무게를 달았다. 위장에서 anorectal junction에 이르는 소화기관은 절취한 후 주사기를 이용하여 생리식염수로 소화기관내의 찌꺼기를 완전히 씻어낸 다음, 물기를 제거하고 무게를 달았다. 전체 소화기관은 균질화 시키기 위하여 냉동건조시킨 후 분쇄하여 desiccator에서 보관하였다. 그의 다른 장기는 5% 염산용액에 담구어 세정한 polystyrene tube에 넣어 분석 때 까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

### 4. 납의 분석

납의 분석을 위하여 전체 간장의 약 1/2에 해당하는 1.5~2g의 간장, 오른쪽의 신장이나 대퇴골 혹은 300mg의 소화기관 분말을 3ml의 진한질산(70%, Baker, Nr. 3092)과 함께 25ml의 PTFE 용기에 넣어 180°C에서 4시간 동안 고압하에서 가열하였다. 완전히 분해된 시료용액은 전열기 위에서 약하게 가열하여 질산가스를 날려보낸 다음, 10ml의 mass flask로 옮겨 100 $\mu$ l의 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 와 200 $\mu$ l의  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 용액을 matrix modifiers로 첨가하고 0.1% 질산용액으로 10ml를 채웠다. 이렇게 준비한 sample용액은 납의 농도에 따라서 matrix modifiers를 함유하는 0.1% 질산용액으로 필요에 따라 희석한 후 Zeeman graphitic furnace Atomic Absorption Spectrometer (Perkin-Elmer Zeeman/3030)에서 측정하였다. 혈액중의 납농도는 Stoepler 등<sup>8)</sup>의 방법에 따라 시료와 동일한 방법으로 처리한 bovine whole blood를 standard로 하여 분석하였다. 골조직의 납의 분석시에는 1ml당 10 $\mu$ l의 0.3% palladium질산용액을 제3의 matrix modifier로 추가로 첨가 하였다<sup>9)</sup>. 본 분석방법에 의한 납의 detection limits는 연조직과 혈액에서 각각 9pg/g과 300pg/ml이었으며, 골조직에서는 6.6pg/g이었다. 또한 보증된 납의 농도가  $0.44 \pm 0.012 \text{mg/kg}$ 인 NBS bovine liver (Nr. 1577)와  $3.1 \pm 0.5 \text{mg/kg}$ 인 IAEA bone powder (H-5)의

표준물질을 본 분석방법으로 분석하였을 때 NBS bovine liver와 IAEA bone powder의 납의 분석치는 각각  $0.435 \pm 0.012$ 와  $3.166 \pm 0.107$ mg/kg으로 보증치와 잘 일치하였다.

### 결과 및 고찰

본 실험에서는 controlled feeding을 통하여 사료 섭취량을 조절하므로써 Table 2에 표시된 바와 같이 실험기간이 7, 14 혹은 21일이었을 때 실험동물의 평균 사료 섭취량은 각각 41, 95 혹은 161g이었다. 따라서 각 실험군에서 동물이 섭취한 납의 총량은 사료의 납함량 및 실험사료의 섭취기간에 따라서 비례적으로 증가하였다.

사료에 첨가한 납 수준과 납 섭취기간이 체중 증가량 및 주요 장기의 무게에 미치는 영향을 Table 3에 표시하였다. 납을 Pb-acetate형태로 1.46, 0.92 혹은 0.42mg/kg 첨가한 사료의 섭취는 대조식이군

**Table 2.** Diet consumption and total intake of lead by 7, 14 and 21 days of experiment

Pb conc. in diet, mg/kg <sup>1)</sup>	Exposure time		
	7 days	14 days	21 days
	Diet consumption, g/rat		
0.03 <sup>2)</sup>	41.6±0.9	97.4±3.9	161.9± 6.7
0.42	42.3±1.6	93.9±4.1	161.7± 6.8
0.92	40.6±4.8	96.8±4.6	161.2± 6.0
1.46	40.8±2.1	95.8±6.1	159.9± 7.8
	Total intake of Pb, µg/rat <sup>3)</sup>		
0.03	1.2±0.1	2.8±0.1	4.9± 0.2
0.42	19.4±0.8	40.9±2.5	74.4± 3.1
0.92	36.5±6.3	108.4±5.2	148.3± 5.6
1.46	58.4±3.0	135.8±9.0	228.6±11.1

Values are mean±S.D.(n=6)

- 1) Lead concentration was determined analytically from prepared diet.
- 2) For control diet lead was not supplemented.
- 3) Total intake of lead was calculated from lead conc. in diet and diet consumption of rats.

**Table 3.** Effects of lead levels in diet on weight gain and organ weight by 7, 14 and 21 days of experiment

Pb conc. in diet, mg/kg <sup>1)</sup>	Weight gain(g)	Liver (g)	Kidney (g)	Femur (g)	Digestive tracts(g)
Exposure time : 7 days <sup>3)</sup>					
0.03 <sup>2)</sup>	15.9±3.9	2.54±0.18	0.71±0.02	0.52±0.02	4.10±0.41
0.42	15.5±1.9	2.47±0.18	0.73±0.04	0.54±0.06	3.88±0.65
0.92	14.6±3.2	2.48±0.30	0.74±0.05	0.54±0.06	3.88±0.65
1.46	14.2±4.6	2.34±0.29	0.73±0.06	0.52±0.10	3.67±0.47
Exposure time : 14 days <sup>3)</sup>					
0.03	33.9±6.5	3.26±0.50	0.90±0.03	0.67±0.06	4.56±0.57
0.42	33.8±6.0	3.12±0.25	0.89±0.10	0.62±0.12	4.39±0.27
0.92	35.2±5.8	3.09±0.17	0.86±0.05	0.66±0.08	4.45±0.41
1.46	37.4±7.0	3.06±0.12	0.85±0.08	0.68±0.08	4.36±0.26
Exposure time : 21 days <sup>3)</sup>					
0.03	57.4±5.3	4.09±0.47	1.04±0.11	0.82±0.09	5.37±0.70
0.42	57.4±5.4	3.93±0.26	1.08±0.08	0.79±0.07	5.22±0.65
0.92	59.1±5.7	4.19±0.05	1.08±0.09	0.81±0.06	5.30±0.52
1.46	60.1±5.6	4.12±0.38	1.04±0.06	0.80±0.06	5.44±0.50

Values are mean±S.D.(N=6)

- 1) Lead concentration was determined analytically from prepared diet.
- 2) For control diet lead was not supplemented.
- 3) Control and lead supplemented groups are not significantly different ( $p < 0.05$ ) by student t-test.

미량의 납의 체내 축적 및 분포

과 비교하였을 때 쥐의 체중증가량과 간장, 신장, 대퇴뼈 및 소화기관의 무게에 유의적인 영향을 미치지 않았다. Fowler등<sup>10)</sup>은 0, 0.5, 5, 2.5, 50 및 250ppm의 납을 함유 하는 식수를 임신과 포유기간 동안에는 모체를 통하여, 그리고 생후에는 직접 섭취시켰을 때 0.5ppm 이상의 납을 함유하는 식수를 9개월 동안 섭취시킨 숫쥐에서 신장의 무게가 증가하였으나, 체중에는 차이가 없었다고 보고하고 있으며, 뿐만 아니라 숫쥐에게서는 5ppm 이상의 납을 섭취시킨 군에서, 그리고 암컷에서는 250 ppm이상의 군에서 신장세포에서 histopathological lesion이 관찰되었다고 보고하고 있다. Miller and Massaro<sup>11)</sup>의 보고에서는 갓 태어난 쥐에게 생후 6일에서 18일동안 3일 간격으로 체중 1kg당 50mg의 납을 intragastric intubation방법으로 투여하였을 때 납의 투여로 체중의 변화는 없었으나 신장의 무게가 증가하였다. 체내로 흡수된 납은 주로 신장을 통하여 체외로 배설이 일어나며 만성 납중독에 의한 신장의 기능적 및 구조적 비정상은 많은 양의 납이 신장세포로 유입될 때 노로 배설되지 못한 납이 proximal tubular epithelial cell에 intranuclear body 형태로 축적되는 과정에서 de novo protein synthesis가 일어나기 때문으로 알려져 있다<sup>12)13)</sup>.

Table 4에는 사육실험을 행하기 전에 총 36마리의 실험동물로부터 측정된 각 장기의 납축적량을 나타내었다. 실험시작 전 동물의 각 장기에 축적된 납의 농도는 대퇴뼈와 소화관에서 165와 153ng/g fresh weight로 가장 높았고, 다음으로 신장이 106 ng/g이었다. 반면에 혈액과 간장의 납농도는 약 10 ng/g과 16ng/ml로 다른 기관에 비하여 현저히 낮았다. 납은 모체로부터 transplacental transport가 일어난다고 알려져 있으며, 포유기 동안에는 주로 유즙을 통하여 섭취가 일어난다<sup>14)15)16)17)</sup>. 한편 Forbes and Reina<sup>18)</sup>에 의하면 쥐에게서 소화관을 통한

납의 흡수율은 생후 20일까지는 80~90%로 아주 높으며 그후 급격히 감소하여 생후 24일에는 40%, 32일까지는 15%로 낮아진다. 한편 Kostial등<sup>19)</sup>은 구강으로 투여된 납의 소화관 흡수율이 생후 일주일된 쥐에서 52%인 반면에 성숙한 쥐에서는 1% 이하라고 보고하고 있다. 따라서 본 실험에서 사용한 실험동물이 갓 이유된 어린 동물이었음을 감안하면 이들의 체내에 축적된 납은 주로 모체로부터 혈액이나 유즙을 통하여 이행된 것으로 볼 수 있다.

Fig. 1에서는 7, 14 혹은 21일 동안 실험사료를 섭취시켰을때 사료의 납첨가 수준에 따른 총 납의 섭취량과 각 장기에 축적된 납과의 관계를 나타내고 있다. Table 5에서는 이들 Dose-Response 상관관계의 회귀방정식과 상관계수 및 상대적 축적율을 표시하였다.

본 실험의 결과에 의하면 간장, 혈액, 신장 및 대퇴뼈의 납의 농도는 섭취시킨 사료의 납 수준에 대하여 직선의 관계를 나타낸다(Fig. 1). 섭취기간이 7일 일때 납 섭취수준에 대한 축적율은(regression coefficient) 신장과 대퇴뼈에서 각각 10.198과 9.434로 신장에서 약간 더 높았으나, 섭취기간이 14일과 21일로 연장되었을 때는 골조직의 납축적율이 신장조직에 비하여 두배 정도 높음을 보여준다(골조직 8.469, 5.947 : 신장조직 4.807, 2.544). 반면에 간의 납축적율은 이들 기관에 비하여 현저히 낮았으며 혈액에서는 가장 낮은 축적율을 나타내었다(Table 5). 한편 납섭취기간이 7일이었을 때 섭취한 납에 대한 축적율을 100%로 보면 섭취기간이 14일 혹은 21일로 연장되었을 때 간장, 혈액 및 신장에서 상대적인 납의 축적율은 약 50% 혹은 약 20%로 크게 감소하는 반면에, 대퇴뼈에서는 각각 90%와 63%로 다른 장기에 비하여 훨씬 더 높게 유지되었다(Table 5). 각 장기 및 조직의 납의 농도가

Table 4. Lead concentration in organs of rats at the beginning of experiment

Blood (ng/ml)	Liver (ng/g)	Kidney (ng/g)	Bone (ng/g)	Digestive Tract(ng/g)
10± 6	16± 7	106± 62	165± 70	153± 83

Values are mean± S.D.(n=36)

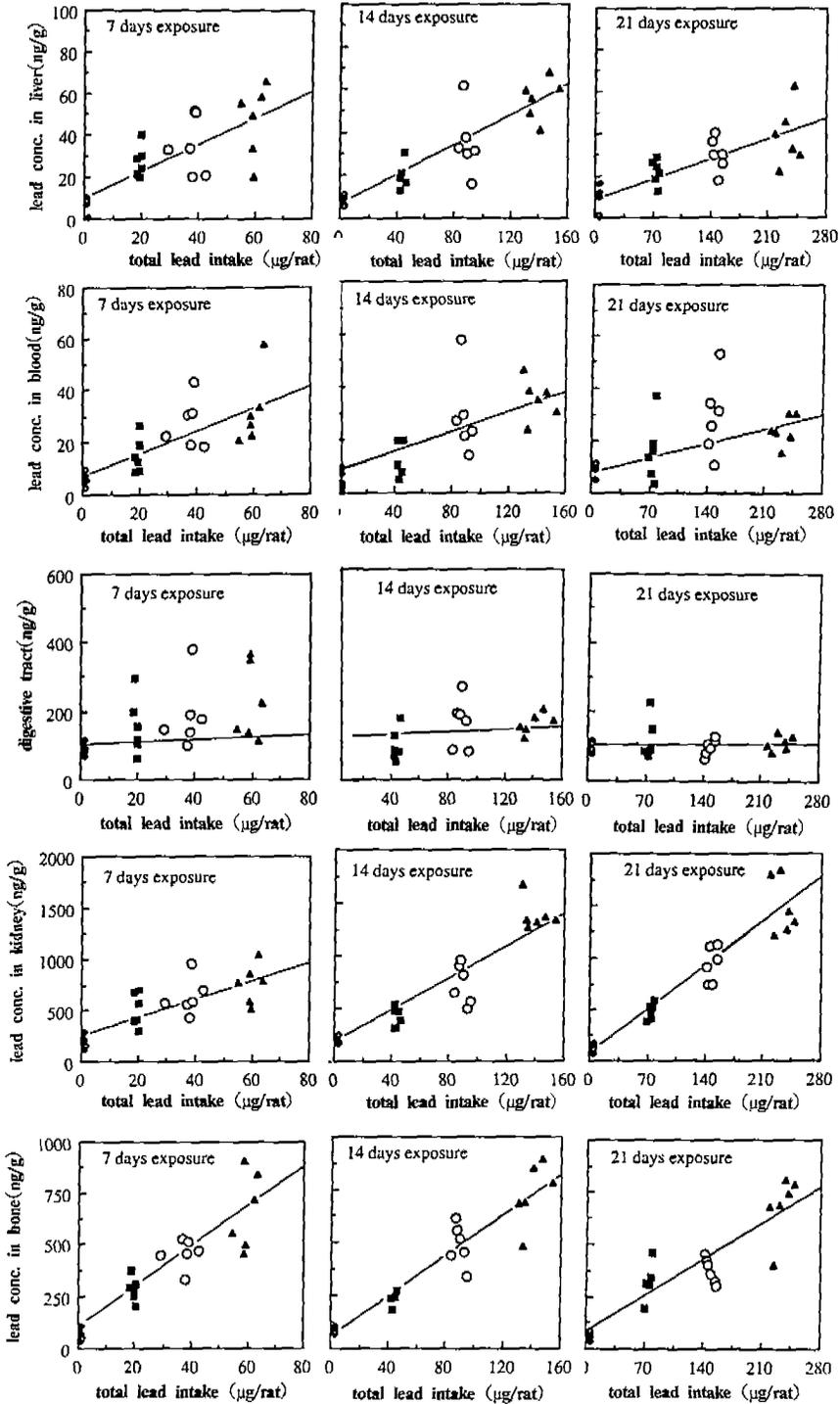


Fig. 1. Dose-Response relationship between lead concentration in organ and total intake of lead by feeding of 0.03( $\diamond$ ), 0.42( $\blacksquare$ ), 0.92( $\circ$ ) and 1.46( $\blacktriangle$ ) mg/kg Pb containing diet.

미량의 납의 체내 축적 및 분포

Table 5. Regression equation and relative accumulation of Pb from Fig. 1

Exposure time	Regression equation	r	s%	Relative accumulation(%)
Liver				
7d	Y= 9.82± 0.657X <sup>***</sup>	0.79	39.7	100
14d	Y= 6.67± 0.338X <sup>***</sup>	0.89	31.0	51
21d	Y= 11.06± 0.127X <sup>***</sup>	0.79	36.2	19
Blood				
7d	Y= 6.50± 0.464X <sup>***</sup>	0.78	42.0	100
14d	Y= 4.21± 0.229X <sup>***</sup>	0.80	46.4	49
21d	Y= 11.01± 0.075X <sup>**</sup>	0.55	51.9	16
Digestive tract				
7d	Y= 99.40± 2.205X <sup>***</sup>	0.52	49.7	—
14d	Y= 97.63± 0.502X <sup>***</sup>	0.48	36.9	—
21d	Y=100.87± 0.050X <sup>NS</sup>	0.13	32.8	—
Kidney				
7d	Y= 67.01± 10.189X <sup>***</sup>	0.92	26.9	100
14d	Y= 53.64± 4.807X <sup>***</sup>	0.95	21.6	47
21d	Y= 67.20± 2.544X <sup>***</sup>	0.93	26.7	25
Bone				
7d	Y=249.77± 9.434X <sup>***</sup>	0.80	30.5	100
14d	Y=104.25± 8.469X <sup>***</sup>	0.94	24.7	90
21d	Y= 70.67± 5.947X <sup>***</sup>	0.95	22.4	63

n=24

\*p<0.01, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.001

r : multiple correlation coefficient

NS : not significant

s% : S.D. in % mean of Y

섭취시킨 납의 수준에 따라 증가함은 Aungst등<sup>7)</sup>, Fowler등<sup>10)</sup>과 Keller and Doherty<sup>20)</sup>에 의하여 보고되고 있다. Aungst등<sup>7)</sup>은 식수를 통하여 1~100 ppm의 납을 250~350g의 쥐에게 14일간 섭취시켰을 때 혈액과 신장의 납농도가 섭취시킨 납수준에 따라 증가하였으나, 일반적으로 인정하고 있는 것처럼<sup>21)</sup> 섭취한 납에 대하여 비례하여 증가하지는 않았다고 보고하고 있다. Keller and Doherty<sup>20)</sup>도 생쥐에게 체중 1kg당 4~445mg의 납을 일회 구강으로 투여하였을 때 장기 및 조직의 납농도는 대퇴뼈>신장>간장>혈액의 순을 나타내었으나 투여한 납수준에 비례하지는 않았다고 보고하고 있다. 따라서 본 연구에서 이들 조직의 납농도가 섭취한 사료의 납첨가수준에 비례하여 증가하는 것은 (lineary Dose-Response relationship) 본 실험에서 섭취시킨 납의 수준이 생리적인 수준으로 상당히

낮았기 때문이라고 볼 수 있다. 또한 이는 섭취한 납수준에 따라서 이들 조직의 납 binding capacity가 증가함을 의미한다. 한편 간장, 혈액 및 신장 조직에서 납의 섭취기간이 길어질수록 축적율이 골조직에 비하여 크게 감소하는 것은 이들 조직의 납 축적능력이 제한되어 있을 뿐만 아니라 골조직보다 월등히 낮기 때문이라고 생각된다. 인체에 축적된 총 납의 90~95%는 골격에서 nondiffusable form으로 저장되어져 있다<sup>22)23)</sup>.

Table 6에서는 납의 섭취기간과 섭취수준에 따른 각 장기의 납 농도를 보여주고 있다. 대조식이를 (0.03ppm) 7일 동안 섭취시킨 군에서는 간장, 신장, 혈액 및 소화기관의 납농도는 실험시작 전에 비하여 오히려 감소하였으며 그 후 섭취기간이 14일과 21일로 길어져도 이들 조직의 납농도는 유사한 수준으로 유지되었다. 반면에 대퇴뼈의 납농도는 7

**Table 6.** Effects of lead levels in diet and exposure time on lead concentration in organs of rats by 7, 14 and 21 days of exposure

Exposure time	Liver (ng/g)	Blood (ng/ml)	Kidney (ng/g)	Bone (ng/g)	Digestive tracts, (ng/g)
		0.03mg Pb/kg <sup>1)</sup>			
7d	7± 3 <sup>NS</sup>	6± 3 <sup>NS</sup>	61± 3 <sup>NS</sup>	192± 20 <sup>a2)</sup>	91± 16 <sup>NS</sup>
14d	9± 3	5± 4	85± 13	193± 34 <sup>a</sup>	108± 38
21d	10± 7	9± 3	63± 18	121± 38 <sup>b</sup>	94± 15
		0.42mg Pb/kg			
7d	28± 7 <sup>NS</sup>	15± 7 <sup>NS</sup>	288± 56 <sup>NS</sup>	516± 163 <sup>NS</sup>	155± 88 <sup>NS</sup>
14d	20± 6	12± 6	236± 30	426± 95	97± 47
21d	22± 6	16± 12	322± 83	481± 74	119± 60
		0.92mg Pb/kg			
7d	35± 14 <sup>NS</sup>	27± 9 <sup>NS</sup>	455± 70 <sup>NS</sup>	639± 183 <sup>a2)</sup>	188± 99 <sup>NS</sup>
14d	35± 15	28± 15	485± 98	738± 188 <sup>a</sup>	162± 70
21d	30± 8	29± 15	373± 58	938± 172 <sup>b</sup>	100± 23
		1.46mg Pb/kg			
7d	47± 7 <sup>NS</sup>	31± 13 <sup>NS</sup>	662± 189 <sup>NS</sup>	762± 190 <sup>a2)</sup>	288± 110 <sup>a2)</sup>
14d	56± 9	35± 7	730± 149	1388± 146 <sup>b</sup>	161± 30 <sup>ab</sup>
21d	39± 14	24± 6	742± 57	1484± 268 <sup>b</sup>	111± 22 <sup>b</sup>

Values are mean±S.D.(n=6)

1) Lead conc. in diet.

2) Values within the same column with different alphabets are significantly different ( $p < 0.05$ ) by Duncan's test.

NS : not significant by one way analysis of variance.

일과 14일 섭취군에서는 실험전보다 약 30ng/g 증가되었으나 21일의 군에서는 7일과 14일 군에 비하여 유의적으로 감소하였다( $p < 0.05$ ). 따라서 21일간 대조식이를 섭취시킨 군에서는 사료를 통하여 체내로 흡수된 납에 비하여 체외로 배설되는 납이 더 많은 음의 평형이 일어났음을 예측할 수 있다.

납을 0.42, 0.92 및 1.46mg/kg 첨가한 사료의 섭취군에서는 이미 기술한 바와 같이 간장과 혈액 및 신장의 납농도는 사료의 납함량에 따라 비례적으로 증가하였으나(Fig. 1) 동일한 양의 납을 첨가한 사료를 7일, 14일 혹은 21일로 연장하여 섭취시켰을 때 이들 장기의 납 농도는 섭취기간에 따른 유의적인 변화를 나타내지 않았다(Table 6). 반면에 대퇴뼈에서는 0.42ppm의 납을 함유하는 실험식이를 섭취시켰을 때에는 섭취기간이 길어져도 납의 농도가 유의적으로 변화되지 않았으나, 0.92와 1.46ppm의 군에서는 14일(1.46ppm 섭취군)

혹은 21일 (0.92ppm 섭취군) 동안 섭취하였을 때 7일 섭취군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었다( $p < 0.05$ ). 따라서 이러한 결과는 0.42ppm의 납을 섭취시킨 군에서는 체내로 흡수되는 납과 간장 및 신장을 통하여 체외로 배설되는 납 사이에 평형이 이루어졌던 반면에, 0.92ppm과 1.46ppm의 섭취군에서는 간장과 신장의 납농도는 납의 섭취 초기에 평형에 도달하였고, 따라서 체내로 흡수되어 보유되는 납은 주로 골조직에 축적이 되었음을 의미한다. 체내로 흡수된 납은 주로 간장과 신장세포를 통하여 체외로 배설이 일어난다.<sup>12)24)25)</sup> 간에 의한 납의 배설은 간세포내에서 ligands에 결합하지 못한 유리의 납이 담즙성분과 결합하여 소장으로 분비되는 과정으로, 이 과정은 saturable mechanism으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 간 세포의 납 결합 부위가 포화되고, 동시에 담즙을 통한 납의 배설기전의 포화상태가 되면, 유리의 납 이온은 간세포로부터 혈액으로



## 미량의 납의 체내 축적 및 분포

유출되어 최종적으로 골조직으로 운반되어 저장되게 된다. 따라서 0.92ppm과 1.46ppm의 사료섭취군에서 골조직의 납농도가 섭취기간에 따라 증가하는 것은 담즙을 통한 납의 배설기전이 포화된 결과라고 볼 수 있다. 반면에 0.92ppm과 1.46ppm의 납을 지속적으로 섭취하여도 신장조직에 납축적이 일어나지 않는 것은 신장세포의 배설능력이 담즙을 통한 것보다 더 크기 때문일 것이다. 납 섭취기간에 따른 골조직의 납 축적은 Miller and Massaro<sup>11)</sup>와 Keller and Doherty<sup>20)</sup>에 의해서도 보고되었다. 한편 Massaro 등<sup>27)</sup>은 식이와 함께 납을 섭취시켰을 때 신장의 납농도가 납 섭취기간에 따라 증가하지 않는다고 보고하고 있는 반면, Fowler 등<sup>11)</sup>의 보고에서는 신장과 혈액의 납수준이 오히려 감소하는 경향을 나타내었다.

혈중 납수준은 일반적으로 체내 납 축적량에 대한 지표로 이용되고 있으나 본 실험의 결과는 지속적인 납의 섭취에도 불구하고 혈액의 납 수준은 증가하지 않음을 보여주고 있다. Keller and Doherty<sup>20)</sup>와 Davis 등<sup>28)</sup>은 미량의 납을 섭취하였을 때 혈액의 납 농도는 현재 섭취한 납의 수준에 대하여 더욱 민감하게 반응하며, 따라서 체내 납 축적정도를 반영하지 못한다고 보고하고 있다.

소화관조직의 납 농도는 실험기간이 7일과 14일인 군에서는 개체차이가 상당히 큼에도 불구하고 사료의 납 첨가수준에 따라 증가함을 보여 주었으나 ( $p < 0.01$ 과  $p < 0.05$ ,  $r = 0.52$ 과  $r = 0.48$ ), 실험기간이 길어질수록 개체차이가 줄어들었고, 실험기간이 21일인 군에서는 사료의 납 함량에 관계없이 대조군과 같은 수준을 나타내었다(Fig. 1). 한편 대조사료를 섭취시킨 군에서는 실험실시전에 비하여 40% 정도 감소된 약 100ng/g f.w. 수준이 전 실험기간을 통하여 유지되었다. 따라서 이는 소화기관조직의 납 농도가 일시적으로는 섭취한 납 수준의 영향을 받았으나 미량의 납을 지속적으로 섭취하였을 때에는 섭취한 납 수준에 무관하게 일정함을 의미한다.

소화기관을 통한 금속이온의 흡수는 금속이온이 mucosal surface의 binding sites에 결합되어 장점막 내로 유입되는 1단계 과정과 mucosa와 basal mem-

brane을 통과하여 serosal compartment로 유입되는 transmural transport과정인 2단계 과정으로 구분된다<sup>29)</sup>. 1단계의 장점막조직에 의한 납 흡수는 saturable kinetic에 의한다고 알려져 있으며<sup>30)31)</sup>, Blair 등<sup>32)</sup>은 납은 장점막 상피세포의 표면에 풍부하게 존재하는 인산에 단단히 결합되므로 체내로 잘 흡수되지 못할 것이라고 보고하고 있다. 반면에 2단계과정의 기전은 아직까지 밝혀지지 않고 있으나, Blair 등<sup>32)</sup>은 everted intestinal sac을  $10^{-7} \sim 5 \cdot 10^{-5}$  mol의 납을 함유하는 용액에서 배양하였을 때 serosal compartment로 유입된 납의 양은 배양액의 납 농도에 비례하여 증가하며, 특히 배양 10분 이내에 50% 이상의 납이 유입되는 것으로 보아 이 과정은 passive diffusion에 의할 것이라고 보고하고 있다. 따라서 본 실험의 결과에서 21일동안 납 수준이 서로 다른 사료를 섭취시켰을 때 소화관 조직의 납 농도가 일정함에도 체내 납 축적량은 납 섭취 수준에 비례하여 증가하는 것은 transmural transport rate가 섭취한 납 수준에 비례하여 빨라지기 때문이라고 볼 수 있으며, 이는 소화관을 통한 납 흡수가 passive diffusion process를 따른다는 가설을 뒷받침한다. 또한 saturable mechanism에 의하여 상당량의 납이 소화관 조직에 축적이 되므로 미량의 납을 섭취하였을 때 소화관은 납 흡수를 저해하는 기능을 한다고 볼 수 있다.

## 결 론

본 실험에서는 생후 21일된 체중 약 50g의 Sprague-Dawley종 숫쥐를 이용하여 사료에 첨가시킨 미량의 납 수준과 납 섭취기간이 쥐의 조직 및 장기의 납 축적에 미치는 영향을 연구하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 혈액, 간장, 신장 및 골조직의 납농도는 섭취한 사료의 납 수준에 비례하여 증가하며 섭취한 납에 대한 축적율은 섭취기간이 7일이었을 때 신장에서 골조직보다 약간 더 높았으나 섭취기간이 더 길어지면 골조직의 카드뮴 축적율이 신장의 두배를 나타내었다.

2) 동일한 수준의 납을 함유하는 사료를 지속

적으로 섭취시켰을 때에는 혈액, 간장 및 신장의 납 농도는 섭취기간에 따른 증가를 나타내지 않았으나 골조직의 납 농도는 0.42ppm의 납을 첨가한 군에서는 섭취기간에 따른 축적이 관찰되지 않는 반면에, 0.92와 1.46ppm의 군에서는 납의 섭취기간이 길어짐에 따라 증가하였다.

3) 소화관의 납 농도는 납 섭취기간이 7일과 14일이었을 때는 사료의 납 수준에 따라 증가하였으나 21일의 군에서는 섭취한 납 수준에 무관하게 약 100ng/g f.w.로 일정하였으며, 이는 대조군과 같은 수준이었다.

이상의 결과로 미루어 보아 미량의 납을 식이와 함께 섭취시켰을 때 혈액, 간장, 신장 및 골조직의 납의 binding capacity는 섭취하는 납의 수준에 비례하여 증가하지만 동일한 수준의 납을 함유하는 사료를 지속적으로 섭취시켰을 때 골조직을 제외한 연조직의 납 농도는 steady state 상태하에 있게 된다. 따라서 생리적인 수준의 납의 만성적인 섭취시 납의 표적기관은 골조직이라 볼 수 있으며, 한편 혈중 납 농도는 체내의 납축적 상태보다는 현재의 납 섭취수준에 대한 정보를 제공할 수 있을 것으로 보여진다.

### Literature Cited

- 1) Venugopal B, Luckey TD. Metal toxicity in mammals, Vol 2, Plenum Press, New-York, 1978
- 2) Dabeka W, McKenzie AD, Lacroix, GMA. Dietary intakes of lead, cadmium, arsenic and fluoride by Canadian adults ; a 24-hour duplicate diet study. *Food Addit and Contam* 4 : 89-102, 1987
- 3) Laukari K, Salminen S. Intake of heavy metals from foods in Finland, Germany and Japan. *Food Addit Contam* 3 : 335-362, 1987
- 4) Ikeda M, Watanabe A, Fujita H, Nakatsuka H, Kasahara, M. Dietary intake of lead among Japanese farmers. *Arch Environ Health* 44. 23-39, 1989
- 5) Lin-Fu SH. The evolution of the childhood lead poisoning as a public health problems. In : Chilson JJ and O'Hara DM, eds. Lead Absorption in Children, pp. 1-10, Urban and Schwarzenberg, Berlin, 1982
- 6) Benitz KF. Measurement of chronic toxicity. In : Paget GE, ed. Method of Toxicology, pp. 82-95, Davis, Philadelphia, 1970
- 7) Aungst BJ, Dolce, JA, Fung H-J. The effect of dose on the disposition of lead in rats after intravenous and oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 61 : 48-57, 1981
- 8) Stopler M, Brandt K. Contribution to automated trace analysis. Part II, Rapid method for the automated determination of lead in whole blood by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Analyst* 103 : 714-722, 1978
- 9) Schlemmer G, Welz B. Palladium and magnesium nitrate, a more universal modifier for graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Spect Chim Acta* 41 : 1-11, 1986
- 10) Fowler BA, Kimmel CA, Wood JS, McConell EE, Grant LS. Chronic low level toxicity in the rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 56 : 59-77, 1980
- 11) Miller GD, Massaro TF. Tissue distribution of lead in the neonatal rat exposed to multiple doses of lead acetate. *J Toxicol Environ Health* 11 : 121-128, 1983
- 12) Choie DD, Richter GW. Effect of lead on the kidney. In : Singhal RL, Thomas JA, eds. Lead toxicity, pp. 178-212, Urban and Schwarzenberg 1980
- 13) Mistry P, Lucier GW, Fowler BA. Characterization studies on the 63,000 Dalton <sup>203</sup>Pb binding component of rat kidney cytosol. *Fed Proc* 42 : 527-535, 1982
- 14) Bornschein RL, Fox AD, Michaelson LA. Estimation of daily exposure in neonate rats receiving lead via dams milk. *Toxicol Appl Pharmacol* 40 : 577-587, 1977
- 15) Zigler EE, Edwards BB, Jenson RL, Mahaffey KR, Fomom SJ. Absorption and retention of lead by infants. *Pediat Res* 12 : 29-34, 1984
- 16) Bushnell PJ, Desuca HF. Lactose facilitates the intestinal absorption of lead in weaning rats. *Science* 211 : 61-63, 1981
- 17) Bhattacharyya MH. Bioavailability of orally administered cadmium and lead to the mother, fetus and neonate during pregnancy and lactation ; an

- overview. *Sci Tot Environ* 28 : 327-342, 1983
- 18) Forbes GB, Reina GC. Effect of age on gastrointestinal absorption (Fe, Sr, Pb) in the rat. *J Nutr* 102 : 647-652, 1982
  - 19) Kostial K, Simomovic I, Pisonic M. Lead absorption from the intestine in newborn rat. *Nature (London)* 233 : 564, 1971
  - 20) Keller CA, Doherty RA. Effect of dose on lead retention and distribution in suckling and adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 52 : 285-293, 1980
  - 21) Mahaffey KK, Goyer R, Haseman JK. Dose-response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. *J Lab Clin Med* 82 : 92-100, 1973
  - 22) Schroeder HA, Tipton IH. The human body burden of lead. *Arch Environ Health* 17 : 965-978, 1968
  - 23) Knelson JH, Johnson RJ, Coulston F, Goldberg, L, Griffin T. Kinetics of respiratory lead uptake in humans. In : Barth D, Berlin A, Engel R, Recht P, Smeets, J, eds. Proceedings, International Symposium, Environmental Health Aspects of Lead, pp. 391-401, Amsterdam, October, 2-6, 1973
  - 24) Goyer RA, Mahaffey KR. Susceptibility to lead toxicity. *Environ Health Persp* 2 : 73-80, 1972
  - 25) Klassen CD, Shoeman DW. Biliary excretion of lead in rats, rabbits and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 29 : 434-446, 1974
  - 26) Bornemann LD, Colburn WA. Pharmacokinetic model to describe the disposition of lead in the rat. *J Toxicol Environ Health* 16 : 631-639, 1985
  - 27) Massaro EJ, Miller GD, Massaro TF. Multiple dose exposure effects on the tissue distribution of lead in the preweaning rat. *Neuro Toxicol* 5 : 332-352, 1984
  - 28) Davis DJ, Wintrob HL, Arcoleo CG. Blood lead stability. *Arch Environ Health* 37 : 147-150, 1982
  - 29) Foulkes EC, McMullen DM. Kinetics of transepithelial movement of heavy metal in rat jejunum. *Am J Physiol* 253 : G134-138, 1987
  - 30) Conrad ME, Barton JC. Factors affecting the absorption and excretion of lead in the rat. *Gastroenterology* 74 : 731-740, 1978
  - 31) Henning SJ, Looper LC. Intestinal accumulation of lead salts and milk by suckling rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 187 : 110-116, 1988
  - 32) Blair JA, Colman PL, Hilburn ME. The transport of the lead cation across the intestinal membrane. *J Physiol* 286 : 343-350, 1979