

흰쥐에서 亞急性 鉛中毒에 미치는 에탄올의 影響에 관한 研究

李容旭 · 朴性官 · 李仙童*

서울대학교 保健大學院 環境保健學科, *尙志大學校 漢醫科大學

Effects of Ethanol on the Subacute Lead Poisoning in Rats

Yong Wook Lee, Sung Kwan Park and Sun Dong Lee*

Department of Environmental Health Graduate School of Public Health Seoul National University

*College of Oriental Medicine Sang Ji University

ABSTRACT

This study was performed to investigate the effects of Ethanol on the lead poisoning in rats. For this experiment, 48 male Sprague-Dawley strain were used. The experimental groups were divided into six: a normal control(Control), 200 mg/kg b.w. lead(Pd), 5% ethanol(E5), 10% ethanol(E10), 200 mg/kg b.w. lead plus 5% ethanol(PE5) and 200 mg/kg b.w. lead plus 10% ethanol(PE10).

Lead was dissolved in the distilled water and administered orally. Ethanol was given with drinking water ad libitum.

The rats were allocated to each group by 8 and sacrificed for 5 weeks. The results were as follows:

1. The mean body weight of each group were increased constantly in all groups during experimental period, but the values of ethanol treatment groups were higher than that of control (Control), lead treatment group(Pb) ($P < 0.01$).
2. Compared to Control and Pb, the relative weight of liver and brain were increased in all the ethanol fed groups. But the relative weight of organs were not observed significantly.
3. The lead concentration of organs were high in the group treated with lead(Pb, PE5, PE10) ($P < 0.01$), and PE5, PE10 were high compared with Pb in brain especially($P < 0.01$). However, no statistical significance were showed between PE5 and PE10.
4. The concentration of serum ALT was increased by lead plus ethanol (PE5, PE10) significantly ($P < 0.01$).
6. The concentration of Hematocrit, hemoglobin, WBC and RBC were not observed difference significantly in all groups.

Keywords : Lead, ethanol, ALT, AST, δ -aminolevulinic acid dehydratase, hematocrit, hemoglobin, WBC, RBC

I. 序 論

납(lead)은 인간이 가장 오래 전부터 사용해온 금속으로 최근 산업활동의 발달로 인해 공업단지에서 배출되는 공업폐수의 증가와 인구집중화 현상에 따른 수질오염 및 식품오염 등으로 납에 의한 오염가능성이 매우 높아졌다.

역사적으로 납으로 만든 술잔, 포도주, 보관용기, 수도관등이 로마 멸망의 주원인이었음은 잘 알려진 사실이며,¹⁾ 최근 일본 농민을 대상으로 연구 조사된 결과를 보면 매일 음식물로 20~60%를 섭취하는 것으로 나타났고, 미국인의 경우 하루 평균 납 노출량은 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ 으로 이중 90%는 음식과 음용수, 10%는 공기중 흡입으로 섭취되는 것으로 알려져

있다.^{2,3,4)} 또한 한국의 市販⁵⁾와 海洋의 소금 생산지의 중금속 오염정도 조사⁶⁾에서 각각 평균 33.9 µg/l, 61.6 µg/kg이 검출됐으며 곡류,⁷⁾ 육류,⁸⁾ 과일류⁹⁾등에서도 유해성 금속이 검출되고 있다. 하지만 아직까지 우리나라 연안의 어·패류는 크게 오염되지 않은 것으로 나타났다.^{10,11)}

납은 經口, 經氣道, 經皮의 세경로로 체내에 들어오게 되며 대부분이 경구적으로 섭취되는데, 흡수율은 10%정도이지만 최종적으로 체내 조직으로 흡수되는 정도는 섭취하는 음식물 중에 함유된 영양물질의 종류와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 납은 반감기가 10년이기 때문에 그 양이 미량일지라도 자연계에 오염되면 생물체에 축적되고, 다시 식품으로 인체에 축적되어 중독을 일으키는 공해물질로, 특히 어린이의 경우 납에 대한 내성이 낮아 같은 양의 납에 노출되었을 때라도 성인에 비해 납중독의 증상이 더욱 심하여 지력손상, 신경이상등의 영구적인 뇌손상을 유발할 뿐만 아니라 신장계, 조혈계등에도 치명적인 영향을 준다고 보고 되어 있다.^{1,9)} 또한 처분, 칼슘, 비타민 D등의 불충분한 공급도 납의 중독 효과를 높이는 원인이 된다.^{13,14)}

납은 신경과 간에 특히 잘 알려진 독성을 나타내고 있고 Heme의 합성에 있어서도 저해작용을 하고 있는 것으로 알려져 있다.^{15,16)} 납에 중독된 동물의 신장과 산의 미토콘드리아는 크기가 커지고 호흡과 인산화에 손상을 받는데 특히 신장의 미토콘드리아와 친화성을 가져 납의 축적을 일으키게 된다.¹⁷⁾

납중독은 급성중독과 만성중독으로 구분되며 급성중독은 다량의 납에 단기간 노출되었을 때 오게 되며 고혈압과 대뇌혈관이상 등의 증상이 유발될 수 있음이 보고 되고 있다. 만성중독시, 중독초기에서는 뚜렷한 임상증상이 나타나지 않다가 차츰 중독증상이 나타나게 되는데, 면역기능 저하, 신경전도 속도의 저하, 헴(Heme)생합성의 이상, 요산 배설의 이상등이 나타나서 결국에는 빈혈, 근육의 신장근 마비, 신부전, 신경의 손상, 생식기능의 이상 등으로 관찰된다.^{1,13,18,19,20)}

체내 납축적정도가 심할 경우 임상치료법으로서는 EDTA, Nitric acetic acid(NTA), Diethylenetriamine pentaacetic acid(DTPA) 및 D-penicillamine과 같은 킬레이트 화합물 등이 이용되고 있으나 인체 내에서 신장장애, 피부발진, 단백뇨, 혈액질환, 신증후군 등의 부작용 문제로 인하여 킬레이트 화합물이 논란이 되고 있다. 그래서 최근에는 합성 킬레이트

화합물 이외에 단백질, 무기질, 지방 비타민등과 같은 영양소를 납중독 치료에 사용하고자 하는 연구가 시도되고 있다.^{16,21,22,44)}

에탄올(ethanol)은 식품 또는 약품으로 간주되며 사람이 사회 활동을 하는데 필요한 유효성의 역할 즉, 기분전환제나 정신자극 약품으로 작용하기도 하지만 일면 인체에 직접적인 유해작용은 물론 영양 대사상의 장애를 일으킨다.

에탄올에 의한 직접적인 영향은 주로 간과 장의 기능에 손상을 미치는 것이고 2차적으로 영양소의 소화 및 흡수 장애와 이용률을 저하시킨다. 따라서 에탄올의 섭취량이 증가하면 할수록 단백질, 지방, 탄수화물로부터의 에너지 섭취비율이 감소되고 일상 섭취하는 음식물의 영양학적 질도 저하된다. 에탄올 섭취량은 전 세계적으로 증가추세이고 우리나라에 있어서도 맥주의 경우 87년도에 88만Kl를 소비하였으나 91년에는 147만Kl로 그 소비량이 점차 증가하고 있다.²²⁾

최근 여러 연구에서 많은 대사적, 식이 요인들이 어떤 납 폭로 수치의 독성작용에 민감한 영향을 주는 것으로 의심되어 오고 있으며 이중 납과 에탄올의 독성작용이 여러해 동안 연구^{17,23-25)}되어 왔는데, 이러한 에탄올은 미토콘드리아의 호흡과 전자 전달계를 방해하며 혈소판의 응고를 방지하고 Heme합성에 있어 납과 상호작용을 하는 것으로 알려져 있다. Cramer²⁶⁾는 고농도의 알코올을 섭취한 근로자들에게 납중독이 더 많이 발생하는 것을 발견하였고, 역학조사 결과에서 납과 관련된 산업장 근로자들은 과다한 알코올 섭취를 피하라고 권장하고 있다.^{23,27)}

본 연구에서는 납의 독성에 대해 지속적으로 소비 증가 추세를 보이는 알코올음료의 농도를 변화시켜 흰쥐에 급여시킴으로써 납의 독성에 대한 생체내 작용을 규명하고, 적절한 알코올 섭취와 납의 체내 흡수방지를 위한 예방 및 치료에 기초자료로서 제공하고자 실시하였다.

II. 實驗 材料 및 方法

I. 實驗 材料

1) 實驗 動物

離乳 直後의 3주령된 Sprague-Dawley 系 수컷 흰쥐 48마리를 동물실험에서 1주간 固形飼料로 예비사육한 후 체중에 따라 난괴법으로 한 케이지당 4마리씩 넣어 본 실험에 사용하였다. 실험기간중 동물실험실의 환경은 실내의 자연 채광하에서 온도 23~26, 습도 55~65%가 유지되도록 하였으며 사

Table 1. Experimental dosage of Lead and Ethanol

Period	Group	No. of rat	Lead*	Ethanol*
5 Weeks	Control	8	Distilled Water	Drinking water
	Pb	8	Pb 200 mg/kg/b.w.	Drinking water
	E5	8	Distilled Water	5% EtOH in D.W.
	E10	8	Distilled Water	10% EtOH in D.W.
	PE5	8	Pb 200 mg/kg/b.w.	5% EtOH in D.W.
	PE10	8	Pb 200 mg/kg/b.w.	10% EtOH in D.W.

*Lead acetate was administered orally, and ethanol was given with drinking water *ad libitum*.

육케이는 polycarbonate 재질의 일반케이지를 사용하였다.

2)實驗 食餌 및 處理

실험방법은 Table 1과 같이 총 6군으로 하였으며 각군당 8마리의 실험동물을 無作為로 배치하여 48마리의 흰쥐를 대상으로 5주동안 실시하였다. 약물투여는 납(as Lead acetate)의 경우 3일을 주기로 200 mg/kg/b.w.가 되도록 강제 經口投與하였으며, 에탄올은 수도물에 용해시켜 음료로 자유급여시켰다.

본 실험에서는 납, 에탄올의 공급을 위해 特級試藥用 Lead acetate(Shinyo社), Ethanol(F.A.D.社)을 구입하여 사용하였다.

2. 實驗 方法

1) 食餌 攝取量, 飲料 攝取量 및 體重 測定

전 실험 기간동안 주 1회 일정한 시간에 같은 저울로 식이 섭취량과 체중을 측정하며, 4일을 주기로 음료 섭취량을 측정하였다. 食餌效率(Food Efficiency Ratio)²⁸⁾은 해당기간동안 섭취한 食餌의 양과 같은 기간동안의 체중증가량에 의해 다음과 같이 산출하였다.

$$\text{食餌效率(F.E.R.)} = \frac{\text{총 체중증가량 (g)}}{\text{총 식이섭취량 (g)}}$$

2) 血液 및 臟器 採取

각 실험군당 8마리를 5주동안 약물투여하고, 실험종료일에 실험동물을 12시간 絶食시킨 후 마취제를 이용하여 마취시킨 상태에서 심장 천자(heart puncture)방법으로 혈액을 채취하였다. 이를 2개로 나누어 일부는 헤파린을 처리하여 δ-ALAD활성도 측정 및 혈액학적 분석에 사용하였고 나머지는 전혈로 1,300 G, 15분간 원심분리(Hitachi社, Rotanta/RP)하여 혈청을 얻어 ALT, AST 측정에 사용하였다. 분석에 사용할 혈액은 냉동보관하였으며 채취후 24시간 이내에 사용하였다.

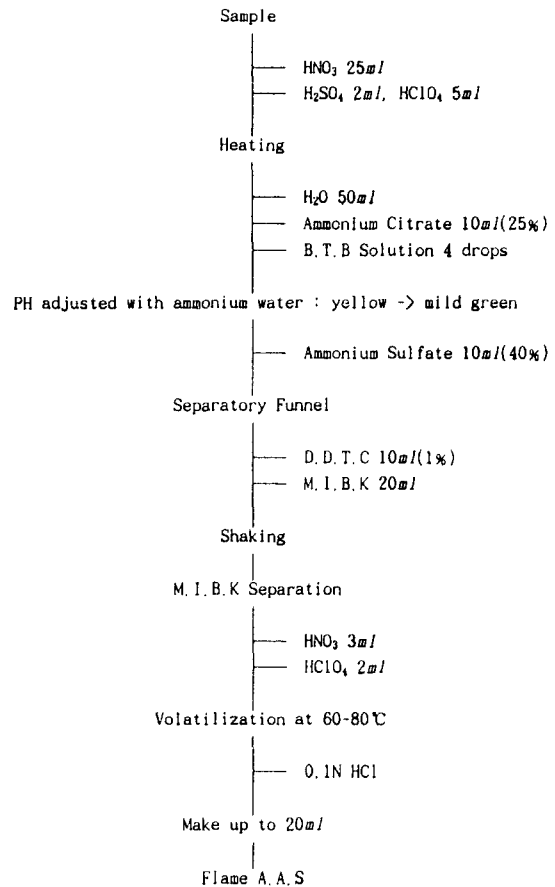


Fig. 1. Analytical procedure of the contents of lead in organs of rats.

혈액을 채취한 후 즉시 희생시킨 실험동물에서 肝臟, 腎臟, 腦등을 적출하였으며 이를 생리 식염수에 세척하고 여과지로 수분을 제거한 후 각 장기의 중량을 측정하여 체중 100 g 당 장기무게로 환산하였다.

3) 臟器中 鉛濃度 測定

腎臟, 肝臟, 腦의 납농도를 DDTC-MIBK법^{29,30)}으

로 처리하여 원자흡광 광도계(Atomic absorption spectrophotometer, Varian, Spectra, AA 30)로 283.3 nm 에서 측정하였다. 분석과정은 Fig. 1에 나타내었다.

4) 血清 Asparatate aminotransferase (AST) 및 Alanine aminotransferase (ALT) 活性 測定

Clinical chemical analyzer을 이용하여 혈청내 asparatate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase(ALT)의 활성도를 측정하였다.

5) 赤血球内 δ-aminolevulinic acid dehydratase(δ-ALAD) 活性度 測定

헤파린으로 처리된 혈액 0.2 ml을 취해서 증류수 1.3 ml를 가하여 용혈시킨 후 NIOSH방법³¹⁾에 의해서 0.01 M aminolevulinic acid 용액을 1 ml를 가한 다음 37°C에서 1시간 반응시켜 10% trichloroacetic acid로 반응을 정지시킨다. 이것을 원심분리하고 생성된 porphobilinogen(PBG)를 Ehrlich시약으로 發色시켜 555 nm에서 spectrophotometer(Hitachi, Model 200-20)을 사용하여 흡광도를 측정하였다.

δ-ALAD 活性도는 아래식에 의거하여 산출하였다.

$$\delta\text{-ALAD activity} = \frac{\text{Absorbance} \times 100 \times 18.82}{\text{Hematocrit}}$$

*Unit: ALAD unit(37°C에서 1 μM PBG/min를 생성하는 효소활성의 양)

6) 血中 Hematocrit, hemoglobin 濃度 및 WBC, RBC 測定

헤파린으로 처리된 혈액을 blood cell counter를 사용하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), hemoglobin(Hb)치, hematocrit(Hct)를 측정하였다.

3. 資料의 處理 및 分析

본 연구의 모든 실험 분석 결과는 각 실험군별 평균치와 표준오차로 표시하였고 분산분석을 한 후

에 $\alpha=0.05$ 및 0.01 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 각 군별 평균치간의 유의성을 檢證하였다.

III. 結果 및 考察

1. 體重變化, 食餌 攝取量, 食餌效率 및 飲料 攝取量

5주 동안 약물투여를 하면서 관찰한 평균 체중의 변화는 Table 2 및 Fig. 2에서 나타내었고, 총 체중증가량, 총식이섭취량 및 식이효율을 Table 3 및 Fig. 3에 나타내었다. 또한 음료 섭취량을 Table 4에 나타내었다.

평균 체중 변화는 초기평균체중 120.6~123.1 g에서 최종평균체중 278.8~330.6 g으로 전 실험기간에 걸쳐 모든 군에서 지속적으로 증가하였다. 그러나 그 증가 속도는 실험 4주에서 Control, Pb군에 비해 다른 군에서 느려 유의하게 낮은 값을 나타내었고

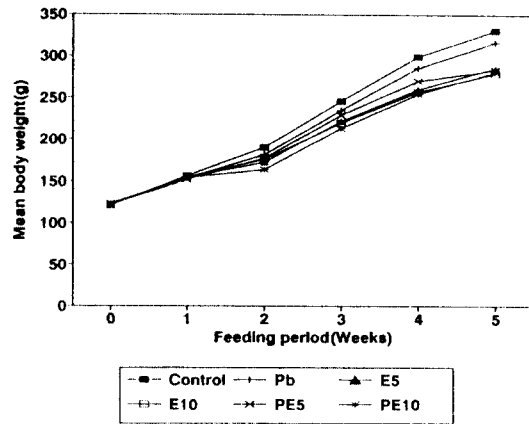


Fig. 2. Mean body weight of rats given with lead acetate and ethanol.

Table 2. Mean body weight of rats given with lead acetate and ethanol

Group	Mean body weight by week (g/rat)					
	0	1	2	3	4	5
Control	121.3± 17.5	156.3± 23.6	190.0± 30.2	245.6± 33.4	299.4± 32.3 ^a	330.6± 24.3 ^a
Pb	121.9± 9.7	153.1± 12.7	181.3± 26.1	234.4± 24.8	285.6± 24.7 ^{ab}	316.9± 20.5 ^a
E5	122.5± 16.4	154.4± 18.8	171.9± 26.7	221.9± 23.7	260.0± 30.8 ^b	285.6± 27.2 ^a
E10	120.6± 7.7	155.0± 5.1	175± 11.6	219.4± 24.4	256.9± 23.4 ^b	278.8± 28.7 ^a
PE5	121.3± 12.7	151.3± 14.3	176.9± 18.2	228.8± 17.8	270.1± 16.2 ^b	283.8± 12.7 ^a
PE10	123.1± 11.7	153.1± 14.3	163.8± 19.5	213.1± 20.9	253.8± 16.7	280.6± 18.6 ^a

* All values are mean± S.D. * Values in a column with different superscript letters(a, b) are significantly different (P<0.05).

$P < 0.01$), 실험 5주에서도 Control, Pb군에 비해 다른 군에서 유의하게 낮은 값을 나타내었다($P < 0.01$).

식이효율은 0.27~0.31의 분포로 Control군에 비

Table 3. Total body weight gain, total food intake and food efficiency ratio(F.E.R.) by experimental group and period

Period (Week)	Group	Total body weight gain (g/group)	Total food intake (g/group)	F.E.R.
5	Control	1675	5470	0.31
	Pb	1560	5355	0.29
	E5	1325	4520	0.29
	E10	1310	4735	0.28
	PE5	1330	5015	0.27
	PE10	1295	4595	0.28

$$* \text{F.E.R.} = \frac{\text{Total body weight gain(g)}}{\text{Total food intake(g)}}$$

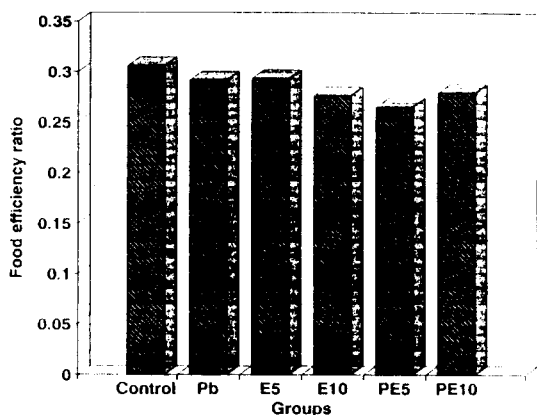


Fig. 3. Food efficiency ratio(F.E.R.) of rats given with lead acetate and ethanol.

Table 4. Water consumption of rats given with lead acetate and ethanol

Group	Water consumption by week (ml/day/rats)				
	1	2	3	4	5
Control	78.75 ± 19.76 ^a	93.44 ± 13.86 ^a	128.75 ± 32.09 ^a	155.31 ± 12.46 ^a	137.54 ± 2.20
Pb	77.19 ± 20.52 ^a	88.75 ± 10.68 ^a	118.75 ± 31.75 ^a	151.88 ± 9.82 ^a	131.56 ± 38.24
E5	72.81 ± 21.38 ^{ab}	63.44 ± 17.67 ^b	69.69 ± 12.28 ^b	110.63 ± 8.73 ^b	100.63 ± 27.99
E10	65.31 ± 13.72 ^{ab}	72.50 ± 9.44 ^b	89.06 ± 16.25 ^b	124.06 ± 28.61 ^b	103.75 ± 35.77
PE5	53.13 ± 14.72 ^a	63.13 ± 13.56 ^b	85.94 ± 19.36 ^b	149.94 ± 24.17 ^a	129.06 ± 37.99
PE10	56.25 ± 14.68 ^b	63.13 ± 9.82 ^b	95.25 ± 20.88 ^b	161.88 ± 21.86 ^a	145.63 ± 43.85

* All values are mean ± S.D. * Values in a column with different superscript letters(a, b) are significantly different ($P < 0.05$).

해 모든 실험군에서 다소 낮았으며 식이섭취량의 경우는 E5, E10, PE10군에서 다소 적었다.

음료 섭취량은 초기 섭취량 53.13~78.85 ml/day/rat에서 최종 섭취량 100.63~145.63 ml/day/rat 값으로 지속적으로 증가하는 경향이였다. 실험 1주부터 3주까지는 Control, Pb군에 비해 다른 군에서 유의하게 낮은 값을 가졌지만($P < 0.05$) 실험 4주에는 E5, E10군만이 유의하게 낮은 값을 나타냈고($P < 0.05$) 5주에는 통계학적인 유의성이 관찰되지 않았다($P > 0.05$).

이상과 같은 결과는 남투여가 체중증가를 둔화시킨다는 Deluka³²⁾와 김등³³⁾의 보고와 에탄올의 투여가 성장을 지연시키고 체중감소를 일으킨다는 Isselbacher³⁴⁾와 김등²⁸⁾의 보고에 일치하였다.

남투여군의 체중증가둔화는 남이 생체에 필수적인 무기질의 장관내 흡수를 억제하며 장기간 납축적을 일으켜 병리현상을 유발하여 대사작용을 저해시켜 체중 및 사료섭취량을 감소시키리라 사료된다.

에탄올은 7.1 kcal/g의 에너지를 발생하지만 이 에너지가 체중증가에 대해 기여하지 못하는데 그 이유는 다량의 에탄올을 섭취로 식욕감퇴를 일으켜 식이 섭취량이 감소되며 간, 근육중의 글리코겐이 소모되어 체중감소가 일어나기 때문인 것으로 생각된다. 또한 에탄올은 여러 필수영양소의 흡수, 저장, 대사 및 이용을 저해하여 영양 결핍을 일으키는데 비타민, 무기질의 흡수 장애, 포도당 신생(gluconeogenesis) 및 알부민 합성을 저해하고 간, 췌장, 소장 질환으로 영양소의 흡수, 저장, 대사를 장애한다.²²⁾

에탄올 및 에탄올과 납 동시투여군인 E5, E10, PE5, PE10군이 정상대조군인 Control군과 납단독 투여군인 Pb군에 비해 평균체중이나 식이 섭취량이 떨어지는 것은 에탄올 투여로 인한 영향이 납보다 유의하게 큰 것으로 사료되며($P < 0.01$) 상호작용은 나타나지 않았다.

Table 5. Relative weight of organs of rats given with lead acetate and ethanol

Group	Relative weight of organ (% of body weight)		
	Liver	Brain	Kidney
Control	2.90 ± 0.26	0.60 ± 0.07	0.39 ± 0.03
Pb	2.91 ± 0.25	0.59 ± 0.02	0.39 ± 0.02
E5	2.93 ± 0.08	0.63 ± 0.07	0.40 ± 0.02
E10	2.96 ± 0.29	0.67 ± 0.06	0.42 ± 0.09
PE5	2.92 ± 0.28	0.61 ± 0.06	0.42 ± 0.06
PE10	2.99 ± 0.18	0.63 ± 0.05	0.41 ± 0.03

* All values are mean ± S.D.

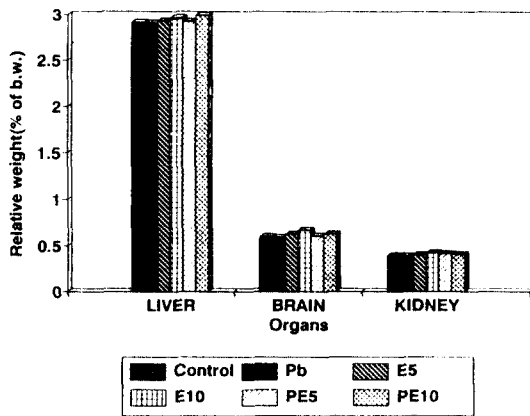


Fig. 4. Relative weight of organs of rats given with lead acetate and ethanol.

2. 臟器의 相對體重

약물투여를 종료하고 12시간 절식시킨 후 剖檢하여 장기증량을 측정하였고, 체중당 백분율로 표시된 상대장기증량의 결과는 Table 5 및 Fig. 4에서 보는 바와 같다. 간의 상대증량은 2.90~2.99, 뇌의 상대증량은 0.59~0.67, 신장의 상대증량은 0.39~0.42이었다.

Fowler³⁵⁾ 등은 9개월간 납을 음료로 투여시 간의 유의성이 없었으나 신장의 증량 감소를 보고하였고 Balazs³⁶⁾는 만성적인 에탄올 섭취로 인한 주요 장기의 비대 현상을 보고하였는데 본 연구에서 장기조직의 상대증량은 각 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(P>0.05).

3. 臟器中 鉛濃度 變化

장기를 採取하여 분석한 결과를 Table 6 및 Fig. 5에 나타내었다.

간장의 납농도는 16.17~48.23 mg/kg으로 Con-

Table 6. The lead concentration of organs of rats given with lead acetate and ethanol (unit: mg/wet kg)

Group	Lead concentration of organs		
	Liver	Brain	Kidney
Control	16.17 ± 4.38 ^c	14.94 ± 4.02 ^c	20.16 ± 9.34 ^b
Pb	36.51 ± 5.50 ^{ab}	26.58 ± 9.94 ^b	41.88 ± 15.92 ^a
E5	18.23 ± 7.35 ^{bc}	15.71 ± 5.85 ^c	22.24 ± 8.58 ^b
E10	17.79 ± 9.58 ^b	14.90 ± 6.04 ^c	23.98 ± 9.74 ^b
PE5	43.93 ± 24.36 ^a	37.73 ± 8.91 ^a	44.53 ± 11.45 ^a
PE10	48.23 ± 17.84 ^a	38.50 ± 11.18 ^a	43.12 ± 17.75 ^a

* All values are mean ± S.D.

* Values in a column with different superscript letters (a, b, c) are significantly different(P<0.05).

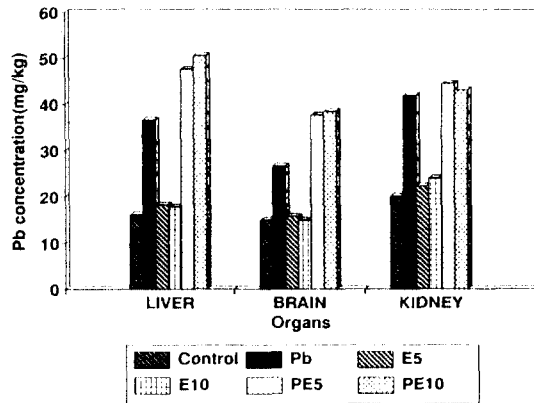


Fig. 5. The lead concentration of organs of rats given with lead acetate and ethanol.

trol, E5, E10군에 비해 Pb, PE5, PE10군은 유의하게 높았으며(P<0.01) 특히 납과 에탄올을 같이 투여한 PE5, PE10군은 납만 투여한 Pb군에 비해 납농도의 증가가 나타나 에탄올이 납의 흡수에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 같은 에탄올 대사의 중유기관으로 탄수화물과 지방이 중간대사과정을 수행하고 단백질 합성하여 많은 비타민, 효소, 호르몬 등을 저장하고 담즙을 십이지장으로 내보내는 기능을 하는데, 납이 들어오면 Glutathion과 결합하여 담즙으로 보내진다. 장관에서 흡수된 납은 직접 혈액이나 간문맥을 거쳐 간으로 모이고 이때 간에서는 Glutathion 농도가 증가하는데 이는 납의 독성을 극복하기 위한 대사과정으로 설명이 된다.³⁷⁾

뇌의 경우 14.94~38.50 mg/kg으로 Control, E5, E10군에 비해 Pb, PE5, PE10군은 유의하게 높았으며(P<0.01) 특히 납과 에탄올을 같이 투여한 PE5,

PE10군은 납만 투여한 Pb군에 비해서 유의하게 납농도가 증가되었다(P<0.01). 그러나 에탄올의 농도에 따른 차이는 나타나지 않았다. 소화기나 호흡기로 흡수된 납은 간, 신장, 십이지장, 혈액 등에 축적되어 기능을 손상시킬 뿐 아니라 혈액을 통해서 뇌를 통과하기 때문에 납에 폭로된 후 시간이 지남에 따라 뇌에 축적되는 납의 양이 증가하여 중추신경계 기능에 커다란 손상을 끼치게 된다.^{15,24)} 뇌는 에탄올에 아주 민감한 기관으로 혈중의 에탄올은 중추신경계를 자극하는 요인으로 작용하며 납의 독성 측면에서도 가장 중요한 표적기관으로 정확한 기전은 아직 확실하게 밝혀지지는 않았지만 Dopamine, Norepinephrine, 5-Hydroxytryptamine, Serotonin 등과 같은 많은 신경전달물질의 합성, 분비, 흡수 등에 작용하여 심각한 장애를 일으킬 것으로 여겨진다.^{15,22)}

신장은 20.16~44.53 mg/kg으로 Control, E5, E10군에 비해 Pb, PE5, PE10군은 유의하게 높았지만(P<0.01) 납과 에탄올을 같이 투여한 PE5, PE10군은 납만 투여한 Pb군에 비해 납농도의 유의한 증가가 나타나지는 않았다. 또한 에탄올의 농도에 따른 차이도 나타나지 않았다. 신장은 혈중으로 흡수된 납을 배출하는 중요기관으로 납에 가장 민감한 표적기관이다.³⁵⁾ 납에 중독된 동물의 신장과 간의 미토콘드리아는 크기가 커지고 호흡과 인산화에 손상을 받는데 특히 신장의 미토콘드리아와 친화성을 가져 납의 축적을 일으키며 에탄올도 미토콘드리아의 호흡과 전자전달계를 방해하는 역할을 한다.¹⁷⁾ Conrad³⁶⁾ 등은 수컷 흰쥐에 ²¹⁰Pb acetate를 정맥내 투여후 각 시간에 따른 축적량이 신장, 적혈구, 간의 순서로 ²¹⁰Pb acetate가 축적되었다고 보고하였다.

본 연구에서도 납과 에탄올을 같이 투여한 PE5,

Table 7. The ALT, AST activity in serum of rats given with lead acetate and ethanol (unit: IU/L)

Group	ALT	AST
Control	37.20 ± 2.48 ^a	149.40 ± 11.04
Pb	41.50 ± 3.40 ^a	169.00 ± 17.45
E5	42.33 ± 7.43 ^b	171.33 ± 31.55
E10	42.43 ± 4.69 ^b	170.86 ± 28.71
PE5	47.50 ± 3.86 ^c	174.67 ± 19.69
PE10	48.40 ± 5.75 ^c	189.80 ± 13.71

*All values are mean ± S.D.

*Values in a column with different superscript letters(a, b) are significantly different (P<0.05).

PE10군이 다른 군에 비해 유의하게 납농도가 증가하여(P<0.01) 일치함을 보였다.

이상에서 볼 때 에탄올은 혈액과 뇌, 혈액과 위장관계를 좀 더 효과적으로 연결시키며, 세포의 막 투과성을 높여 각 기관의 납 축적을 증가시키는 것으로 사료된다.

4. 血清 ALT 및 AST 活性 變化

실험군별 혈청 ALT 및 AST 활성은 Table 7과 Fig. 6, 7에 나타내었다.

에탄올은 위에서 섭취량의 약 1/3, 소장에서 약 2/3가 단순 확산에 의해 생체막을 가로질러 신속히 흡수되며 수분내에 血行中에 이행되어 간, 두뇌 및 다른 조직으로 보내어지는데 섭취후 30~90분에 최고의 혈중 농도를 나타낸다. 흡수된 에탄올의 약

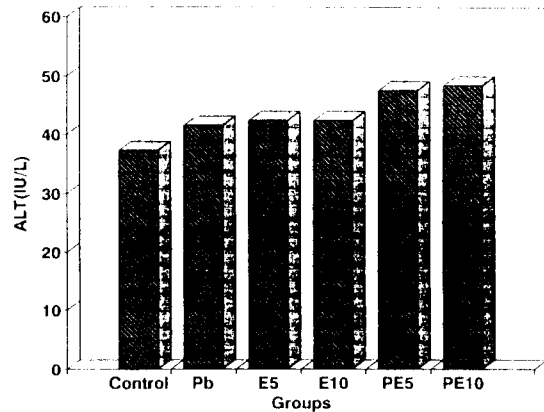


Fig. 6. The ALT activity in serum of given with lead acetate and ethanol.

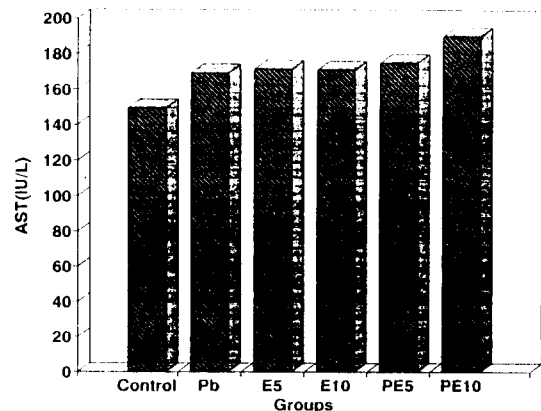


Fig. 7. The AST activity in serum of given with lead acetate and ethanol.

Table 8. The δ -ALAD activity in the erythrocyte of rats given with lead acetate and ethanol (unit: 37°C에서 1 uM PBG/min를 생성하는 효소의 양)

Group	δ -ALAD activity
Control	6.03 ± 0.92 ^a
Pb	4.99 ± 0.99 ^{ab}
E5	5.41 ± 1.05 ^a
E10	5.30 ± 0.84 ^{ab}
PE5	3.65 ± 0.44 ^b
PE10	3.50 ± 0.15 ^c

* All values are mean ± S.D.

* Values in a column with different superscript letters(a, b, c) are significantly different (P<0.05).

2% 정도만이 요 및 호흡으로 배출되고 나머지는 체내에서 완전히 분해된다. 에탄올 대사는 대부분이 간에서 이루어지며 ADH(alcohol dehydrogenase)나 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS), NADP oxidase catalase system에 의해 아세트알데히드로 되고 이는 곧 아세테이트로 변화된다. 대부분의 아세테이트는 간혈류를 통해 말초조직으로 나와 아세틸-CoA로 전환된 후 Krebs cycle에 의해 에너지를 발생하게 되고 나머지는 lipogenesis를 거쳐 중성지방(triglyceride)으로 합성되어 축적된다.^{28,39)}

에탄올은 거의 모든 기관의 구조와 기능 장애를 일으켜 에탄올의 만성섭취시 지방간, 간 비대증, 알콜성 간염, 고혈압, 심장혈관 질환, 뇌일혈, 신경 장애, 면역체계 작용의 장애유발, 영양결핍, 알콜성 치매, 위장 질환 등을 일으킬 수 있다.^{15,16)}

또한 남 뿐만 아니라 장기적인 에탄올의 섭취는 간기능의 저하, 간비대증, 지방간으로 나타나고 심해지면 간염이나 간경화증으로 진전되는데, 각 조직에 장애가 생기면 혈중으로 효소가 유출되어 혈청 효소 활성이 증가한다. 이와 같은 조직의 장애와 기능 상실정도를 혈청의 특정 효소 활성을 측정하여 검출하는데 이에 관련하여 혈청의 alanine aminotransferase(ALT), asparatate aminotransferase (AST)가 가장 민감한 것으로 알려져 있다. ALT, AST는 혈중으로의 유출이 쉬운 혈청 구조를 갖고 있는 심근, 간, 근육, 혈구 등에 다량 존재하며 이러한 조직이 손상되면 혈행중으로 이행되어 혈청 ALT, AST의 활성이 증가하게 된다.⁴⁰⁾

본 연구에서 혈청 ALT는 납과 에탄올 투여군인 PE5, PE10군에서 다른 군에 비해 유의하게 높았는데 이는 납과 에탄올의 투여로 인해 조직손상이 증가된 것으로 여겨진다(P<0.05). 혈청 AST는 실

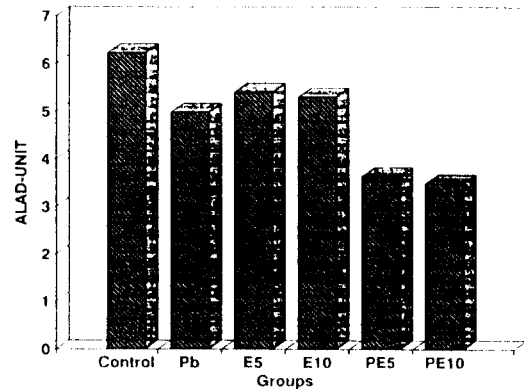


Fig. 8. The δ -ALAD activity in the erythrocyte of rats given with lead acetate and ethanol.

평균별 평균치 간에 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

5. 血中 δ -ALAD 活性度 變化

赤血球内 δ -ALAD 活性度の 변화는 Table 8 및 Fig. 8과 같다.

혈액내로 흡수된 납은 대부분 적혈구와 결합된 상태로 존재하며 따라서 헤모글로빈 생성에 필수적인 heme합성을 저해하는데 이 과정에서 여러 종류의 필수 효소 활성이 저해된다. 특히 혈액에서는 Heme합성 경로중 중요한 효소인 δ -ALAD(aminolevulinic acid dehydratase)의 활성을 저해하고 요중 ALA(aminolevulinic acid)와 혈중 ZPP(zinc protoporphyrin)를 증가시킨다.^{17,23,24)} 납에 의한 효소활성 억제에 가장 민감하게 반응하는 효소는 Heme의 생화학적 합성의 한 단계인 δ -aminolevulinic acid(δ -ALA)에서 Porphobilinogen(PBG)를 생성하는데 관여하는 δ -aminolevulinic acid dehydratase(δ -ALAD)로 납중독의 중요한 지표로서 사용된다.⁴¹⁾

Angelo⁴²⁾ 등은 납에 복노된 산업장 근로자들을 대상으로한 연구에서 과다한 알코올을 섭취할수록 혈중 납농도가 증가하고 δ -ALAD 활성이 감소됨을 관찰하였다. Flora⁴³⁾ 등도 에탄올과 납이 혈중 δ -ALAD의 활성을 낮추며, 체내 필수 금속의 고갈을 초래한다고 보고하였다.

이러한 관계는 에탄올이 위장관에서 납의 흡수를 증가시키며 납의 이동경로 및 축적되는 위치를 변화시키는 것으로 설명된다. 또한 에탄올 대사과정중 생성되는 acetaldehyde는 δ -ALAD 활성을 저해하는 것으로 알려져 있다.^{14,17,23,27)}

본 연구에서 δ -ALAD 변화는 대조군보다 실험군

Table 9. The comparison of hematological changes of rats given with lead acetate and ethanol

Group	Item			
	WBC($\times 10^3$)	RBC($\times 10^6$)	Hb(g/dl)	Hct(%)
Control	11.44 \pm 2.12	6.36 \pm 0.69	12.80 \pm 1.30	39.25 \pm 3.69
Pb	10.45 \pm 2.96	6.09 \pm 1.45	11.92 \pm 2.29	35.16 \pm 3.06
E5	10.83 \pm 2.38	6.59 \pm 1.06	12.33 \pm 1.99	39.66 \pm 4.37
E10	10.74 \pm 1.45	6.70 \pm 0.48	13.03 \pm 1.17	38.90 \pm 3.66
PE5	10.35 \pm 1.40	6.39 \pm 0.63	11.30 \pm 2.35	35.75 \pm 3.47
PE10	10.30 \pm 1.61	6.16 \pm 0.42	11.57 \pm 1.27	36.10 \pm 4.23

* All values are Mean \pm S.D.

에서 모두 낮은 경향이었으며 특히 에탄올과 납을 같이 투여한 PE5, PE10군에서는 가장 낮은 값을 나타내었고 통계학적으로도 유의하였지만($P < 0.05$) 에탄올농도에 따른 차이는 나타나지 않았다.

6. 血中 Hematocrit, Hemoglobin 및 WBC, RBC 濃度 變化

납독성으로 인한 혈액장애는 Heme 합성의 장애로 빈혈, 적혈구 수명감소 및 적혈구막의 Na^+ - K^+ ATPase의 감소를 일으켜 세포막의 기능을 상실케 함으로써 용혈성 빈혈과 망상 적혈구 증가증이 일어나게 된다. 결국 지속적인 폭도로 골수기능이 심하게 파괴되는 재생불량성 빈혈기에 도달하게 되면 조혈인자의 저해로 세포수가 급격히 감소하게 된다.^{15,11,43)}

본 연구에서는 血中 Hematocrit, Hemoglobin 및 WBC, RBC의 농도가 모든 군에서 일정한 경향이 없었다($P > 0.05$).

IV. 要約 및 結論

본 연구는 아급성 납중독시 에탄올의 농도에 따른 영향을 평가하고자 흰쥐 48마리를 정상대조군(Control), 납 투여군(Pb), 에탄올 투여군(E5, E10) 및 납과 에탄올 동시투여군(PE5, PE10) 등 6개군으로 나누고 군당 8마리의 실험동물을 배치하여 5주간 실험하였다. 납은 200 mg/kg/b.w.를 강제 經口投與하고 에탄올은 5%, 10%를 수도물에 용해시켜 음료로 부여하였다.

실험기간중 체중의 변화, 사료 및 음료의 섭취량, 간, 뇌, 신장의 장기중량 및 납농도, 혈청 ALT, AST 활성도, 적혈구내 δ -ALAD활성도 및 혈액학적 분석 등을 실시하였으며 결과는 아래와 같다.

1. 체중은 모든 군에서 완만한 증가를 보였으며

에탄올(E5, E10) 및 에탄올과 납을 같이 투여한 군(PE5, PE10)에서 성장이 둔화되어 최종 평균체중이 정상대조군(Control), 납투여군(Pb)보다 유의하게 낮았다($P < 0.01$).

- 장기의 상대중량은 정상대조군과 납투여군에 비해 에탄올 및 에탄올과 납을 투여한 군에서 다소 증가하는 경향을 보였고, 간장과 뇌의 경우 에탄올 5% 투여군(E5)보다 에탄올 10%군(E10)에서 약간 증가한 값을 나타냈으나 큰 차이는 없었다($P > 0.05$).
- 간과 신장의 납농도는 Control, E5, E10군에 비해 납 투여군인 Pb, PE5, PE10군에서 높은 값을 나타내었지만($P < 0.01$) Pb와 PE5, PE10군과의 유의한 차이는 나타나지 않았다. 뇌는 납투여군(Pb)에 비해 납과 에탄올 동시투여군(PE5, PE10)에서 유의하게 높게 나타나 납과 에탄올의 상호작용이 인정되었으나($P < 0.01$) 에탄올의 농도에 따른 차이는 없었다.
- 혈청 ALT의 농도는 납과 에탄올 투여군(PE5, PE10)에서 유의하게 높았다($P < 0.05$). AST의 농도는 에탄올 투여군인 E5, E10, PE5, PE10군에서 다소 증가하는 경향을 보였고, 특히 PE10군에서 가장 높은 값을 보였으나 유의하지는 않았다($P > 0.05$).
- 적혈구내 δ -ALAD의 활성은 정상 대조군(Control)에 비해 모든 실험군에서 낮은 값을 나타내었고($P < 0.01$) 에탄올과 납을 투여한 군(PE5, PE10)은 납투여군(Pb)에 비해 유의한 차이가 있었다($P < 0.01$).
- 혈중 Hematocrit, Hemoglobin, WBC 및 RBC의 농도는 납과 에탄올 동시투여군(PE5, PE10)에서 약간 감소하였으나 일정한 경향은 없었다($P > 0.05$).

参考文献

- 1) Jerome, O. N. and Milagros, S. S. : Food contamination from environmental sources, A Wiley-Interscience Publication, 1990.
- 2) Subramanian, K. S. and Connor, J. W. : Lead contamination of drinking water, *J. of Environ. Health*, **54**(2), 29-32, 1991.
- 3) Norman, D. : Environment and Health, *Ann Arbor Science*, 383-390, 1981.
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the Threshold Limit Values, For Chemical Substance in the Work Environment 4th ed., 1986.
- 5) 김대선 : 시유중의 미량금속 함량에 관한 연구, 서울대학교 보건대학원 석사학위논문, 1986.
- 6) 황성희 : 우리나라 일부 소금의 중금속 함량에 대한 조사연구, 서울대학교 보건대학원 석사학위논문, 1988.
- 7) 김명연, 심기환, 하영래 : 곡류중의 중금속함량에 관하여, 한국식품과학회지, Vol. 10, No. 3, 299-305, 1978.
- 8) 오수경, 김태중, 윤화중, 축산물중의 중금속함량에 관한 연구, 한국수의 공중보건학회지, **8**(1), 15-31, 1984.
- 9) 김명연, 심기환 : 淸州지방의 원예작물중 중금속함량, 한국식품과학회지, **13**, 299-306, 1981.
- 10) 김길생, 서석춘, 강희경, 유순열, 최병희, 권영범, 백덕우, 식품중의 미량금속에 관한 조사연구-연안 패류중의 미량금속 함유량에 관하여, 국립보건원보, **27**(2), 388-397, 1990.
- 11) 김길생, 서석춘, 강희경, 유순열, 최병희, 권영범, 백덕우, 식품중의 미량금속에 관한 조사연구-연안 어패류중의 미량금속 함유량에 관하여, 국립보건원보, **28**(2), 354-365, 1991.
- 12) Martin, D. : Lead Poisoning in Children, *J of Environ. Health*, **54**(1), 18-19, 1991.
- 13) Sanchez, J., Casas, M. and Rama, R. : Effect of chronic ethanol administration iron metabolism in the rat, *Eur J Haematol.*, **41**, 321-325, 1988.
- 14) Flora, S. J. S. and Das, G. S. : Dose dependent influence of ethanol of lead induced biochemical alterations and essential metals concentration in rats, *European J of Pharmacology*, **183**(5), 2048, 1990.
- 15) Curtis D. Klaasen, Mary O. Amdur : John Doull, Casarett and Doull's Toxicology, 3rd ed., Macmillan Publishing Company, 1986.
- 16) Jay, M. Arena, Richard H. Drew : Poisoning, 5th, Thomas, 262-270, 1986.
- 17) Mahaffey, K. R., Goyer, R. A. and Wilson, M. H. : Influence of ethanol ingestion of lead toxicity in rats fed isocaloric diets, *Arch. Environ. Health*, **217-222**, 1974.
- 18) 이강숙 : 중금속의 면역 독성(I), *Korean J. Occup. Health*, **31**(1), 1992.
- 19) 이강숙 : 중금속의 면역학적인 매개 현상(III), *Korean J. Occup. Health*, **31**(2), 26, 1992.
- 20) Grandjean, P., Hollnagel, H., Christensen, J. M. and Larsen, S. : Blood lead-blood pressure relations: Alcohol intake and hemoglobin as confounders, *Amer. J of Epidem.*, **129**(4), 732-739, 1989.
- 21) 류종훈, 김동섭, 정혜주, 최기환, 나한광, 박인숙, 김성운, 문화희, 이영근, 신강, 손동현 : 실험적으로 유발한 납중독 흰쥐에게 납의 체내 분포에 대한 Ascorbic Acid의 영향, 국립보건안전연구원보, **4**, 245-257, 1991.
- 22) 송병춘, 맹원재 : 현대인의 식생활과 건강, 143, 1992.
- 23) Cezard, C., Demarquilly, C., Boniface, M. and Haguenoer, J. M. : Influence of the degree of exposure to lead on relations between alcohol consumption and the biological indices of lead exposure: epidemiological study in a lead acid battery factory, *British J of industrial medicine*, **49**(9), 645-647, 1992.
- 24) Swaran, J. S. and Sushil, K. T. : Effects of combined exposure to lead and ethanol on some biochemical indices in the rat, *Biochem. Pharm.*, **36** (4), 537-541, 1987.
- 25) Hense, H. W., Filipiak, B. and Keil, U. : Blood lead levels as modifier of the alcohol-blood pressure relationship, *Circulation*, **85**(2), 873, 1992.
- 26) Cramer, K. : Predisposing factors for lead poisoning, *Acta. Medica. Scandinavica. suppl.*, **445**, 56-59, 1996.
- 27) Shaper, A.G., Pocock, S.J., Walker, M., Wale, C. J., Clayton, B., Delves, H. T. and Hinks, L. : Effects of alcohol and smoking on blood lead in middle-aged men, *British Medical J.*, **284**, 299-302, 1982.
- 28) 김나나 : Ethanol투여 흰쥐에서 *Aloe vera*가 alcohol 대사에 미치는 영향, 서울대학교 보건대학원 석사학위 논문, 1993.
- 29) 환경청 : 환경오염 공정시험법, pp. 357-361, 1986.
- 30) Kneip, T. J., Crable, J. V., Methods for Biological Monitoring, 1st ed., American Public Health As-

- sociation, 1988.
- 31) NIOSH : NIOSH Manual of Analytical Methods Third Edition, U.S. Department of Health and Human Service Public Health Service, 1984.
 - 32) Deluca, J., Hardy, C. A., Burrigh, R. G., Donorick, P.J. and Tuggy, R. L. : The effects of dietary fat and lead ingestion on blood lead levels in mice, *J. of Toxicology and Environ. Health*, **10**, 441-447, 1982.
 - 33) 김종우 : 백서에서 유당과 칼슘이 급성납중독에 미치는 영향, 서울대학교 보건대학원 석사학위논문, 1988.
 - 34) Isselbacher, K. J. : Metabolic and hepatic effect of alcohol, *New Eng. J. Med.*, **296**(11), 612, 1977.
 - 35) Fowler, B. A., Kimmel, C. A., Woods, J. S., McConnell E. E. and Grant, L. D. : Chronic Low-level lead toxicity in the Rat, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **56**, 59-77, 1980.
 - 36) Balazs, T. : Hepatic reactions to chemicals in toxicology: Principles and practice, 1, U.S.A., **93**, 1981.
 - 37) Hsu, J. M. : Lead toxicity as related to glutathion metabolism, *J. of Nutrition*, **111**, 26-33, 1981.
 - 38) Conrad, M. E. and Barton, J. C. : Factors affecting the absorption and excretion of lead in the rat, *Gastroenterology*, **74**(4), 731-740, 1978.
 - 39) 이해수 : 기초영양학, 교문사, 70-71, 1986.
 - 40) Albert, L. : Lehninger, Principles of Biochemistry, 1st ed., Worth Publisher Inc., 1982.
 - 41) Waldron, H. A. : Metals in the Environment, Academic Press, 1980.
 - 42) Angelo, B., Gorgio, F., Valeria, M. and Sergio, Z. : Relationships between Blood lead concentration and aminolevulinic acid dehydratase in alcoholics and workers industrially exposed to lead, *Arch. Envir. Health*, **41**(4), 251-260, 1986.
 - 43) Hasan, J. and Hernberg, S. : Deficient red cell membrane Na⁺-K⁺ATPase in lead poisoning, *Arch. Environ. Health*, **14**, 313, 1967.
 - 44) Miller, S. : Lead in calcium supplements, *American J of Nursing*, **257**, 1810, 1987.
 - 45) 이선동 : 흰쥐에서 아급성 연독성에 대한 감투탕의 예방효과에 관한 연구, 서울대학교 보건대학교 박사학위논문, 1993.
 - 46) 예방의학과 공중보건 편집위원회, 예방의학과 공중보건, 계축문화사, 232-236, 1992.