

## 납중독에 대한 마늘의 치료와 방어효과

이용환\* · 박명호 · 최명원 · 천봉권<sup>1</sup> · 허 방<sup>1</sup> · 탁효정<sup>2</sup> · 황인철<sup>2</sup>

고신대학교 의학부 예방의학교실, <sup>1</sup>병리학교실  
<sup>2</sup>고신대학교 보건과학부 환경보건학과

## Curative and Protective Effects of Garlic on Lead Poisoning

Yong Hwan Lee\*, Myung-Ho Park, Myung-Won Choi, Bong-Kwon Chun<sup>1</sup>,  
Bang Hur<sup>1</sup>, Hyo-Jung Tak<sup>2</sup> and In-Chul Hwang<sup>2</sup>

*Department of Preventive Medicine, <sup>1</sup>Department of Pathology, College of Medicine  
<sup>2</sup>Department of Environment and Health, Kosin University, Pusan 602-702, Korea*

### Abstract

Lead poisoning is currently one of the major public health problems in industrialized countries. Several chelating agents have been developed and used to treat the lead poisoning. It was recently proposed that garlic, having a large quantity of -S-S compounds, may react readily with lead, producing various sulfur compounds, and thus provide curative and protective effects on the lead toxicity. The present study was undertaken to evaluate this possibility in experimental animals. The garlic treatment on rats pre-exposed to lead significantly enhanced urinary excretion of lead at a garlic dose of 500 mg/kg and decreased the blood level of lead at both 250 and 500 mg/kg doses. The administration of garlic 500 mg/kg along with lead significantly alleviated the renal histological alterations induced by lead. These results suggest that garlic has a curative as well as a protective effect against lead poisoning, thus it may act as a chelator of lead.

**Key words** – Garlic, Lead poisoning, Curative effect, Protective effect

### 서 론

납중독은 인류 역사상 가장 오래된 중금속 중독의 하나로서 의학이 발달한 현재까지도 대부분의 선진국에서는 주요한 보건학적 문제로 인식되고 있으며[7,10,16,35], 특히 소아에서 중추신경계에 대한 영향과 만성 신장장애를 일으키는 것으로 알려져 있다[36]. 미국의 경우 소아에서의 납

중독에 대한 문제를 심각히 인식하여 질병관리센터(Centers for Disease Control)에서는 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)를 통하여 소아 혈중 납농도를 지속적으로 감시하고 있다[4]. 우리나라에서는 성인의 경우 1998년도에 약 47,000여명의 근로자가 납취급자로서 특수건강진단을 받았고, 이중 37명이 직업성 납중독 유소전자로 판정을 받았으며[42], 소아를 대상으로 한 납 중독에 대한 연구도 여러 연구자에 의해서 최근 이루어지고 있다[27,31,41].

체내에 흡수된 납은 대부분 뼈에 잔존하게 되며, 그 생

\*To whom all correspondence should be addressed  
Tel : 051-990-6459, Fax : 051-246-7201  
E-mail : yhlee@ns.kosinmed.or.kr

물학적 반감기는 약 20년 정도로 알려져 있다[39]. 납 중독의 초기 자각 증상으로는 두통, 피로, 침착성 결여, 수면장애, 체중 감소, 복부산통과 변비 등의 비특이적인 것과 납 흡수 정도에 따라 조혈기능 장애, 위장관 장애, 신장기능 장애, 신경장애 및 뇌기능 장애등 여러 가지 증상 및 징후가 나타난다[37]. 혈중 납농도가 45  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상인 경우 일반적으로 킬레이트제를 이용한 치료가 이루어지게 되는데[32], 이때 흔히 사용되는 것으로는 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonate (DMPS), 2,3-dimercaptopropanesulfonate-1-ol (BAL), D-penicillamine (DPEN) 등이 있다. 최근에는 meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)가 경구용으로 개발되어 가장 효과가 좋은 약제의 하나로 평가받고 있다[1-3,12,24,25,33,34].

납중독시 일반적으로 사용되는 약제에 의한 킬레이트화는 금속이온이 배위자(ligand)와 결합하여 금속이온 복합체(metal ion complex)를 형성함으로써 중금속의 독성을 예방하거나 배설을 촉진시키는 것을 말하는데, 납은 -OH, -COOH,  $>\text{C}=\text{O}$ , -S-S-,  $-\text{NH}_2$ ,  $>\text{NH}$ 의 형태로 존재하는 배위자 내의 O-, S-, N- 과 반응한다[29]. 이상적인 킬레이트제는 수용성이며, 체내 금속 저장 장소에 도달할 수 있어야 하며, 독성을 지닌 금속과 비독성 복합체를 형성할 수 있어야 하고, 체외로 배설될 수 있어야 하며, 필수 금속에는 친화력이 낮아야 한다[15].

마늘은 우리 나라에서 매우 중요한 부분을 차지하고 있는 향신료 중의 하나로서 여러 가지 용도로 식품에 사용되고 있다[28]. 과거 수십년 동안 마늘의 성분 및 약리 효과에 있어서는 많은 연구가 수행되어져 왔으며, 일부 성분은 그 효과를 입증하는 결과를 보여주고 있다[23]. 마늘은 다른 종류의 백합과 식물보다 alliin을 다량 함유하고 있는데, 파쇄 과정에서 마늘에 존재하는 alliin은 allinase의 작용을 받게 되어 alliin이 allicin, pyruvate 및 암모니아 상태로 분해되며, 이렇게 생성된 allicin 역시 매우 불안정한 화합물로서 여러 형태의 합 황화합물로 쉽게 전환된다. 그 중 diallyl disulfide, diallyl sulfide, allyl propyl disulfide, methyl trisulfide가 주요 화합물로서 allicin과 더불어 이들 합 황화합물이 마늘의 매운 맛을 나타내는 주된 화합물로서 알려져 있다[22].

한국 사람들이 즐겨 먹는 마늘 속의 풍부한 황화합물은 중금속 중독시 킬레이트 작용을 일으켜서 납 중독을 완화

시킬 수 있을 것으로 생각되지만 아직 이에 대한 연구는 미흡한 실정이다[9,21]. 마늘이 중금속 중독에 대한 치료제로서는 기존의 킬레이팅 약제보다 효과적이지 못하지만 방어 효과는 우수하다는 연구결과[9]에 근거하여 본 연구에서는 납중독이 된 흰쥐에게 합 황화합물이 풍부한 마늘과 기존에 사용되고 있는 킬레이팅 약제를 각각 투여하여 납중독에 대한 치료 효과를 먼저 비교하였으며, 또한 납과 마늘 및 킬레이팅 약제를 동시에 투여하여서 납중독을 예방하는 방어 효과에 대하여도 확인하고자 하였다. 이때 치료효과와 방어효과의 비교는 뇨중 납 배설량, 혈중 납 농도와 조직 내 납 농도의 변화를 살펴봄과 동시에 조직학적 변화를 관찰함으로써 이루어 졌다.

## 재료 및 방법

### 재료

체중 180-200 g인 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐를 1주일간 사육실에서 적응 시킨 후 실험에 이용하였다.

Pb acetate trihydrate (ACS reagent, 99.9% purity, Sigma Chemical Co., USA)는 2.5 mg Pb/ml의 농도가 되게 증류수에 녹여 사용하였다. 킬레이팅제로 사용된 EDTA, DPEN, BAL은 Aldrich Chemical Company사(USA)에서, DMSA는 Sigma Chemical Co. (USA)에서 구입하여 사용하였다. 마늘(*Allium Sativum L.*)은 김해산으로서 재래시장에서 구입하여 실험에 사용하였으며, 이외의 모든 시약은 특급 이상의 것을 사용하였다.

실험에 사용된 EDTA, DPEN, DMSA는 정상생리 식염수에 희석하였으며, BAL은 식용유에 희석하여 사용하였다. 마늘은 껍질을 벗겨 파쇄후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 상층액을 사용하였다.

### 마늘의 치료 효과

실험에 사용된 흰쥐에게 매일 오전 10시에 Pb acetate trihydrate (2.5 mg Pb/kg)를 5일간 복강내로 투여하였는데, 이는 예비 실험에서 혈중 납농도가 70.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 에 이르는 농도로 확인되었다. 5일째 투여 후 초산으로 세척한 플라스틱으로 된 metabolic cage에 한 마리씩 두고서 익일부터 2일간 매일 오전 10시에 정상생리 식염수(1.0 ml/kg)를 복강내로 투여하였고, 24시간 뇨를 2일간 모았다.

그 후 EDTA 투여군, DPEN 투여군, DMSA 투여군, BAL 투여군, 마늘 저용량(250 mg/kg) 투여군, 마늘 고용량(500 mg/kg) 투여군, 식염수 투여군(비교군)의 7개 실험군으로 나누어져서 각 군에는 8마리씩의 흰쥐가 할당되었다. EDTA, DPEN, DMSA, BAL의 투여농도는 30 mg/kg로 하였으며, EDTA, BAL은 복강내로, DPEN과 DMSA는 gavage tube를 통하여 식도로 투여하였다. 마늘은 1일 성인(체중 60 kg)이 평균 7.32 g을 먹는다는 기존의 연구결과[26]에 따라, 흰쥐의 체중비로 환산하여 약 2배, 4배에 해당하는 250 mg/kg, 500 mg/kg를 투여량으로 정하여서 역시 gavage tube를 통하여 식도로 투여하였다. 각 군에 대하여 매일 오전 10시에 1회씩 4일간 투여하였으며, 비교군은 식염수(1.0 ml/kg)를 복강내로 주입하였다.

킬레이트제를 투여하는 동안 매일 24시간 뇨를 모았으며, 마지막 채뇨후 에테르 마취하에 흰쥐의 하대정맥에서 약 3 ml 정도의 혈액을 헤파린 처리 튜브에 채취하였으며, 간장, 신장, 뇌, 대퇴골을 적출하여 포르말린 용기에 담아서 분석시까지 4℃에 냉장 보관하였다.

#### 마늘의 방어 효과

납과 킬레이트제를 동시 투여시에 납에 의한 영향을 감소시킬 수 있는지를 확인하기 위하여 DPEN, DMSA와 마늘 250 mg/kg, 500 mg/kg를 Pb acetate (2.5 mg Pb/kg)와 동시에 11일간 투여하였다. 비교군으로서 Pb acetate만 동일한 방법으로 투여한 후 상기와 같이 혈액과 조직을 적출하였다. 이때 각 군에는 역시 8마리씩의 흰쥐를 할당하였다.

#### 시료의 중금속 분석

혈액과 다른 조직에 대해서는 납에 대해서만 측정을 하였으며, 뇨는 필수금속의 배설 여부를 알아보기 위하여 납을 포함한 Ca, Fe, Mg, Zn, Mn, Cu에 대하여서 분석을 하여 creatinine으로 보정한 값으로 비교하였다. creatinine의 측정은 Jaffe rate법[30]을 이용하여 Synchron CS3 (Beckman, USA)로 측정하였다.

시료의 전처리는 U. S. EPA 3015 method[14]에 의한 질산 분해법을 이용하였다. 소변과 혈액은 각각 1 ml 씩 취하였고, 간장, 신장, 뇌, 대퇴골은 약 1g 정도를 취하여 무게를 단 후에 60% HNO<sub>3</sub> (특급시약 Matsunoen Chemical,

Osaka, Japan) 5 ml를 넣고 Microwave digestion system (MDS-2100 시료전처리기, CEM)을 사용하여 70 psi 까지 11분간 가압한 후 9분간 유지시켜 분해하였다[6]. 전처리를 끝낸 시료들은 3차 증류수로 최종부피를 10 ml 로 조정하였다.

시료의 중금속 분석은 Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer (ICP-OES, Optima 3100 XL, Perkin Elmer, USA)로 측정하였다[5]. 본 연구에서 기기의 분석 조건은 Table 1과 같다.

#### 적출 조직의 병리조직학적 검색

모든 조직은 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매하여 3-5 $\mu$ m의 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색하여 광학현미경 하에서 200배 또는 400배의 배율로 관찰하였다.

#### 자료의 분석

자료 분석은 SPSS (Ver 10.0, SPSS Inc., USA)를 사용하여 통계적 유의성을 검정하였다. 뇨중 납 배설량과 필수금속 배설량은 반복측정 general linear model로서 분석하였고, 조직내 납 함량의 비교는 분산분석으로 유의성을 검정하였고, Scheffe의 방법으로 다중 비교하였으며, 통계적

Table 1. Operating Conditions of ICP-OES Optima 3100 XL

Parameters	Operating condition
Gas flows (L/min)	
Plasma	15
Auxiliary	0.5
Nebulizer	0.8
RF power (Watts)	1300
Pump	
Flow rate	1.00(ml/min)
Speed (RPM)	18.75
Plasma viewing	Axial
Read delay	30s
Rinse	10s, 4 ml/min
Replicates	3
Background correction	Manual, two points
Nebulizer chamber	Cyclonic
Injector	Quartz, 2mm

유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 납 중독 흰쥐에 대한 마늘의 치료 효과

Pb acetate trihydrate로 5일간 납 중독시킨 흰쥐에 대해 2일간 식염수를 복강 내로 주입한 후, 마늘과 EDTA, DPEN, DMSA, BAL을 4일간 투여하여 매일 24시간 뇨중 납 배설량을 분석한 결과는 Table 2와 같다. 마늘 500 mg/kg 투여군에서의 납 배설량은 식염수 투여후 1일과 2일째에 각각 3.98, 3.33  $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}/\text{day}$  이었으나 마늘 투여한 첫날에 9.64로서 납 배설량이 급격히 증가하였으며, 그 이후로는 6.37, 4.27, 3.63  $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}/\text{day}$  으로서 감소되고 있었지만 식염수만 계속 투여한 군보다는 통계적으로 유의하게 지속적으로 배설량이 많았다( $p < 0.01$ ). 다른 킬레이트제 투여군 보다는 납 배설량이 적었지만 유의차는 인정되지 않았다. 기존에 알려진 킬레이트 약제들인 EDTA, DPEN, DMSA, BAL 투여군에서도 투여 첫날 각각 13.35, 12.60, 17.25, 14.18  $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}/\text{day}$  로서 가장 많은 납 배설량을 나타내었다가 이후 감소하는 경향을 보였으며 식염수 투여군 보다는 통계적으로 유의하게 더 많은 납 배설 양상을 보였다( $p < 0.01$ ). 그러나 마늘 250 mg/kg 투여군에서는 마늘 투여 첫날에 7.00  $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}/\text{day}$  의 납을 배설하였고, 이후 줄어들고 있었으며, 식염수 투여군

보다는 납 배설량이 계속 많았으나 유의차는 인정되지 않았다.

마늘과 킬레이트제의 4일간 투여 후 적출한 간장, 신장, 대퇴골 그리고 뇌와 하대 정맥에서 채취한 혈액의 납 농도는 Table 3과 같았다. 뇌의 납 함량은 극미량이었므로 분석에서 제외하였다. 신장과 혈중 납 농도에서 식염수 투여군과 킬레이트제 투여군 간에 유의적인 차이를 보이고 있었는데, 신장의 경우 식염수 투여군의 농도는 2.82  $\mu\text{g}/\text{g}$ 과 비교할 때 DPEN, DMSA, BAL 투여군은 각각 1.21  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 1.11  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 0.15  $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 유의차가 인정되었다( $p < 0.01$ ). 혈중 납 농도는 식염수 투여군이 41.47  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 인 것과 비교하여 마늘 250 mg/kg, 500 mg/kg 투여군은 각각 20.95  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 21.25  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이었으며, EDTA, DPEN, DMSA, BAL 투여군은 각각 18.95  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 18.93  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 21.53  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 23.29  $\mu\text{g}/\text{dl}$  로서 식염수 투여군보다 유의하게 더 낮은 농도를 나타내었다( $p < 0.01$ ). 그러나 간장과 대퇴골에서의 마늘과 킬레이트제 투여군의 납함량은 식염수 투여군과는 유의적인 차이가 인정되지 않았다.

중금속 중독시 킬레이트 요법에 의한 치료로 체내 필수 금속이 배설될 수 있으므로 이를 확인하기 위하여 24시간 뇨중 Ca, Fe, Mg, Zn, Mn, Cu의 배설량을 실험기간 동안 관찰한 결과, 마늘과 EDTA를 제외한 다른 킬레이트제 투여군에서는 식염수 투여군과 비교할 때 생체필수금속의 뇨중 배설량에 있어서 유의차는 인정되지 않았다. Ca과 Fe의

Table 2. Mean urinary excretion of lead in rats treated with garlic, EDTA<sup>1)</sup>, DPEN<sup>2)</sup>, DMSA<sup>3)</sup>, or BAL<sup>4)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}/\text{day}$ )

Treatment	Day					
	-1	0	1	2	3	4
Saline	3.18±0.40	2.61±0.28	2.71±0.31	2.53±0.43	1.90±0.42	1.33±0.27
Garlic 250 mg/kg	3.80±0.27	2.70±0.44	7.00±1.71	4.78±1.03	3.12±0.95	2.40±0.80
Garlic 500 mg/kg*	3.98±0.38	3.33±0.38	9.64±1.10	6.37±0.54	4.27±0.82	3.63±0.84
EDTA 30 mg/kg*	4.73±0.60	3.55±0.50	13.35±1.74	8.68±1.16	3.91±0.94	3.74±0.43
DPEN 30 mg/kg*	4.33±0.58	3.55±0.45	12.60±1.60	9.18±1.33	4.85±0.80	2.36±0.20
DMSA 30 mg/kg*	4.25±0.73	2.91±0.16	17.25±2.14	13.58±2.73	8.96±1.29	4.60±0.46
BAL 30 mg/kg*	4.43±0.68	4.82±0.95	14.18±1.01	8.76±1.65	6.28±1.18	6.52±0.53

Values are mean±S.E. of 8 rats in each group.

<sup>1)</sup>Ethylenediaminetetraacetic acid, <sup>2)</sup>D-penicillamine, <sup>3)</sup>Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid,

<sup>4)</sup>2,3-dimercaptopropanesulfonate-1-ol

\*Significantly different from the saline group in repeated measures general linear model ( $p < 0.01$ ).

Table 3. Lead levels in tissues and blood of rats treated with garlic, EDTA, DPEN, DMSA, or BAL

Treatment	Liver ( $\mu\text{g/g}$ )	Kidney ( $\mu\text{g/g}$ )	Femur ( $\mu\text{g/g}$ )	Blood ( $\mu\text{g/dl}$ )
Saline	$0.78 \pm 0.22$	$2.82 \pm 0.27$	$0.87 \pm 0.19$	$41.47 \pm 4.18$
Garlic 250 mg/kg	$0.44 \pm 0.07$	$3.53 \pm 0.35$	$0.80 \pm 0.11$	$20.95 \pm 2.38^*$
Garlic 500 mg/kg	$0.50 \pm 0.07$	$3.02 \pm 0.11$	$0.98 \pm 0.22$	$21.25 \pm 2.37^*$
EDTA <sup>1)</sup> 30 mg/kg	$0.60 \pm 0.03$	$1.99 \pm 0.26$	$0.63 \pm 0.05$	$18.85 \pm 1.40^*$
DPEN <sup>2)</sup> 30 mg/kg	$0.41 \pm 0.11$	$1.21 \pm 0.34^*$	$0.76 \pm 0.14$	$18.93 \pm 1.78^*$
DMSA <sup>3)</sup> 30 mg/kg	$0.24 \pm 0.11$	$1.11 \pm 0.28^*$	$0.79 \pm 0.12$	$21.53 \pm 2.48^*$
BAL <sup>4)</sup> 30 mg/kg	$0.04 \pm 0.01$	$0.15 \pm 0.03^*$	$0.59 \pm 0.08$	$23.29 \pm 2.58^*$

Values are mean  $\pm$  S.E. of 8 rats in each group.

<sup>1)</sup>Ethylenediaminetetraacetic acid, <sup>2)</sup>D-penicillamine, <sup>3)</sup>Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid,

<sup>4)</sup>2,3-dimercaptopropanesulfonate-1-ol

\*Significantly different from the saline group in ANOVA and Scheffe as multiple comparisons ( $p < 0.01$ ).

경우 EDTA 투여군에서 투여 첫날 배설량이 증가하는 경향이 있었지만 유의차는 인정되지 않았으며(Fig. 1, Fig. 2), 마그네슘, 아연, 망간, 구리에서는 식염수 투여군과 비교하여 필수 금속 배설량이 투여기간 동안 계속하여 유의적으로 증가하였다(Fig. 3, 4, 5, 6,  $p < 0.01$ ).

납 중독 흰쥐에 대한 마늘의 방어효과

납과 마늘을 포함한 킬레이트제를 동시에 11일간 투여한 후 혈액을 채취하고 장기를 적출하여서 납 함량을 조사함으로써 납 중독에 대한 방어효과를 측정하고자 하였다.

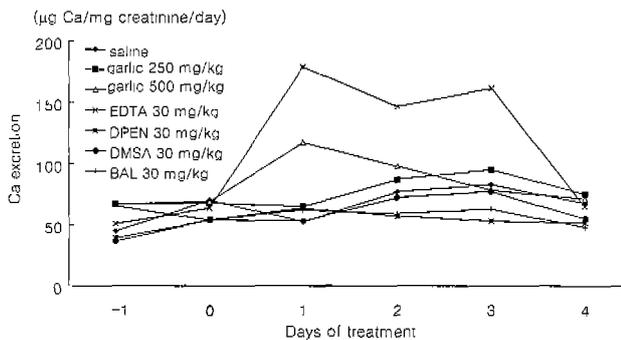


Fig. 1. Mean urinary excretion of calcium in rats treated with garlic, EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), DPEN (D-penicillamine), DMSA (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid), or BAL(2,3-dimercaptopropanesulfonate-1-ol). There was no significant difference in calcium excretion between each of the 6 treatment groups and the saline group in repeated measures general linear model.

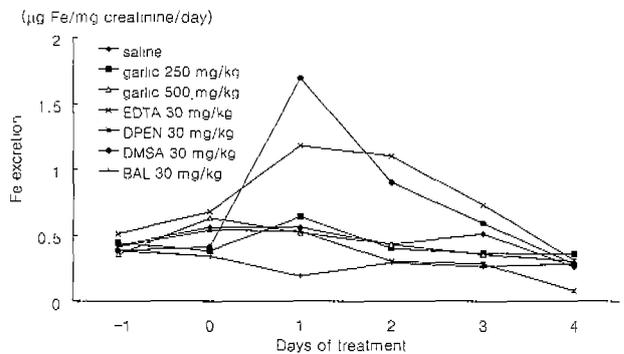


Fig. 2. Mean urinary excretion of iron in rats treated with garlic, EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), DPEN (D-penicillamine), DMSA (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid), or BAL(2,3-dimercaptopropanesulfonate-1-ol). There was no significant difference in iron excretion between each of the 6 treatment groups and the saline group in repeated measures general linear model.

대퇴골의 경우 DMSA와 납을 동시에 투여한 군의 납 함량이  $10.28 \mu\text{g/g}$  으로서 납 단독 투여군의  $21.35 \mu\text{g/g}$  보다 유의적으로 낮은 농도를 나타내었지만( $p < 0.05$ ), 간장, 신장, 뇌, 혈액에서는 마늘을 포함한 킬레이트제 투여군과 납 단독 투여군 간의 납 함량의 차이를 발견할 수 없었다(Table 4).

적출된 간장, 신장, 뇌를 H-E 염색한 후 광학 현미경하에서 병리조직학적 이상 소견 유무를 관찰한 결과 신장에서만 병리조직학적 변화가 관찰되었다.

납 단독 투여군에서의 신장의 병리조직학적 변화는 세

Table 4. Lead levels in tissues and blood of rats treated with garlic, DPEN, or DMSA along with lead for 11 days

Treatment	Liver ( $\mu\text{g/g}$ )	Kidney ( $\mu\text{g/g}$ )	Brain ( $\mu\text{g/g}$ )	Femur ( $\mu\text{g/g}$ )	Blood ( $\mu\text{g/dl}$ )
Lead-alone	4.46 $\pm$ 0.61	22.74 $\pm$ 4.80	0.80 $\pm$ 0.27	21.35 $\pm$ 1.74	198.30 $\pm$ 36.99
Lead-garlic 250 mg/kg	4.69 $\pm$ 0.63	22.49 $\pm$ 3.37	0.49 $\pm$ 0.04	28.38 $\pm$ 2.30	185.53 $\pm$ 29.45
Lead-garlic 500 mg/kg	3.71 $\pm$ 0.30	23.09 $\pm$ 4.00	0.42 $\pm$ 0.08	21.15 $\pm$ 2.34	150.66 $\pm$ 14.59
Lead-DPEN <sup>1)</sup> 30 mg/kg	2.87 $\pm$ 0.19	17.13 $\pm$ 1.60	0.32 $\pm$ 0.04	18.16 $\pm$ 1.61	156.96 $\pm$ 10.45
Lead-DMSA <sup>2)</sup> 30 mg/kg	3.84 $\pm$ 0.41	28.47 $\pm$ 3.12	0.20 $\pm$ 0.06	10.28 $\pm$ 1.61*	159.05 $\pm$ 12.60

Values are mean $\pm$ S.E. of 8 rats in each group.

<sup>1)</sup>D-penicillamine, <sup>2)</sup>Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid

\*Significantly different from the saline group in ANOVA and Scheffe as multiple comparisons ( $p < 0.05$ ).

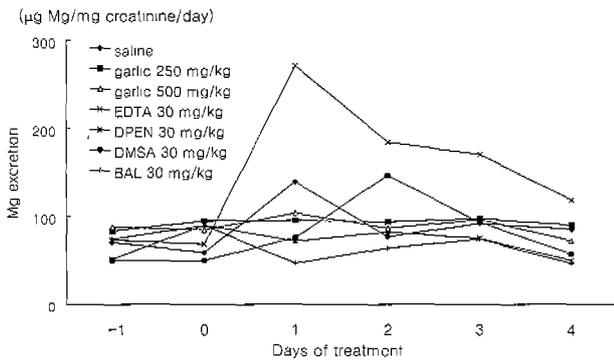


Fig. 3. Mean urinary excretion of magnesium in rats treated with garlic, EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid), DPEN(D-penicillamine), DMSA(meso-2,3-dimercaptosuccinic acid), or BAL(2,3-dimer-captopropanesulfonate-1-ol). The magnesium excretion in EDTA group was significantly greater than that in saline group in repeated measures general linear model ( $p < 0.01$ ).

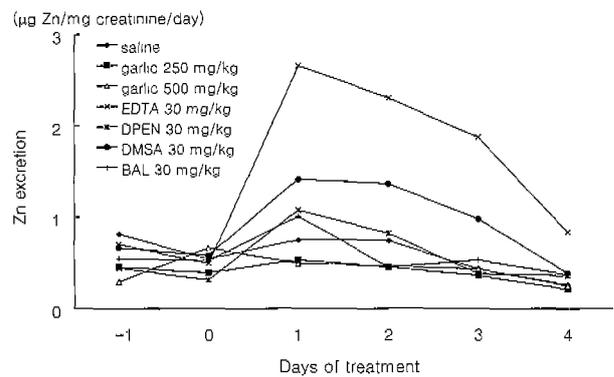


Fig. 4. Mean urinary excretion of zinc in rats treated with garlic, EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid), DPEN (D-penicillamine), DMSA(meso-2,3-dimercaptosuccinic acid), or BAL(2,3-dimer-captopropanesulfonate-1-ol). The zinc excretion in EDTA group was significantly greater than that in saline group in repeated measures general linear model ( $p < 0.01$ ).

노관 상피세포의 광범위한 변성과 괴사, 그리고 세포간질의 염증세포 침윤이 있었으며, 납중독의 특징적 소견인 핵 내 붕입체를 확인할 수 있었다(Fig. 7). 반면, 마늘 500 mg/kg와 납을 동시에 투여한 군에서는 세노관 상피세포의 괴사성 변화와 세포간질에서의 염증세포의 침윤도가 납 단독 투여군 보다는 경미하였으며(Fig. 8), DMSA 와 납을 동시에 투여한 군에서는 세노관 상피세포의 손상된 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 9). DPEN의 조직학적 변화는 DMSA 와 그 정도가 비슷하였다.

### 고 찰

마늘 속의 풍부한 황 화합물이 납 중독시 킬레이트 효과

를 나타내는지에 대한 본 연구의 결과는 만족할 만 하지는 않았지만 효과가 있는 것으로 나타났다. 납 중독 흰쥐에 대하여 마늘과 기존의 킬레이트제의 치료 효과를 비교한 결과 마늘 500 mg/kg 투여군에서 노중 납 배설량이 증가하는 것을 관찰할 수 있었으며, 그 기전은 마늘내 황 화합물이 체내에서 납과 킬레이트 화합물을 형성하여 체외로 배설시키는 것으로 생각된다. 납 배설량은 유의성은 인정되지 않았지만 기존의 킬레이트제보다는 조금 낮은 양이 배설되었고, DMSA에서 가장 높았다. 카드뮴 중독 흰쥐에서 마늘의 방어 효과를 관찰한 Cha[9]의 연구에서는 마늘과 카드뮴을 동시에 처리하여서 10일간 대변과 소변중의 카드뮴 배설량을 DPEN과 DMSA의 것을 비교하였는데,

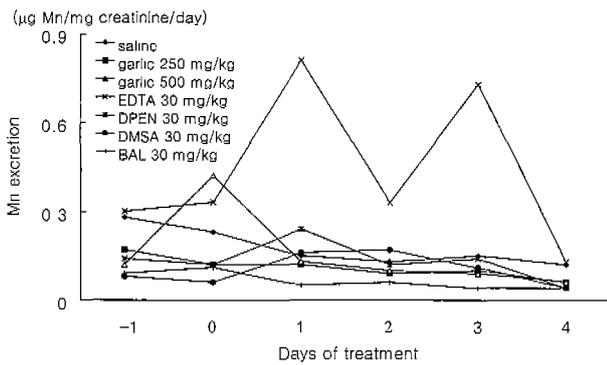


Fig. 5. Mean urinary excretion of manganese in rats treated with garlic, EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid), DPEN(D-penicillamine), DMSA(meso-2,3-dimercaptosuccinic acid), or BAL(2,3-dimer-captopropanesulfonate-1-ol). The manganese excretion in EDTA group was significantly greater than that in saline group in repeated measures general linear model ( $p < 0.01$ ).

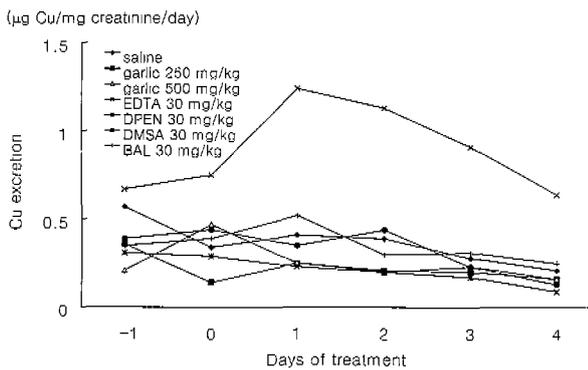


Fig. 6. Mean urinary excretion of copper in rats treated with garlic, EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid), DPEN(D-penicillamine), DMSA(meso-2,3-dimercaptosuccinic acid), or BAL(2,3-dimer-captopropanesulfonate-1-ol). The copper excretion in EDTA group was significantly greater than that in saline group in repeated measures general linear model ( $p < 0.01$ ).

소변에서는 DPEN과 DMSA보다 배설량이 적었으나 대변에서는 더 높았고, 총량에서는 마늘이 가장 배설량이 많았다고 보고하였다. 마늘 투여량과 투여 방법에 차이가 나므로 직접적인 비교는 어려우나 소변에서의 배설량이 기존의 약제보다는 적었다는 면에서 본 실험 결과와 일치하고 있었는데, 이는 마늘의 경우 치료 약제라기 보다는 식품으로

서 섭취되었기 때문으로 생각된다. 또한 기존의 DMSA에 대한 킬레이트제로서의 효과에 관한 연구에서도 약제 투여 첫날 가장 많은 양의 납 배설이 있었다[20].

킬레이트제 가운데서 DPEN과 BAL은 혈액이나 세포에서 금속-킬레이트 화합물을 형성하여 소변을 통해 배설하는데, 이 약제들은 신장에서 재흡수 과정이나 배설동안 금속의 독성이 증가될 수 있으므로 치료 약제로서는 부적절한 것으로 평가되어 왔다[11]. DMSA는 BAL 유도체로서 BAL 독성의 1/30에 불과하며, 혈중에서 금속-DMSA 킬레이트 화합물을 형성한 후 신장에서의 재흡수 없이 소변을 통해 금속을 배설한다. EDTA는 위장관을 통한 흡수가 5% 이내이므로 주로 정맥주사제로서 사용되는데, 납 중독 치료를 위해 입원을 해야 하며, 생체내 필수 금속을 배설시킨다는 단점이 있는 반면에 DMSA는 경구용으로만 개발이 되어 있고, 생체 필수 금속의 배설이 크게 증가하지 않는다는 장점이 있어서 최근 각광을 받고 있는 약제이다[3]. 그러나 피부 점막 발진과 오심 등의 부작용도 보고가 되고 있다[18]. DMSA는 30 mg/kg의 농도에서 노중 납 배설량이 최고로 된다는 보고[3]에 의해 기존의 킬레이트제는 이 농도에 맞춰 모두 30 mg/kg을 본 연구에서는 투여하였다. 마늘의 투여 농도는 1일 성인(체중 60 kg)이 평균 7.32 g을 섭취한다는 연구 결과[26]에 따라 이 양의 2배, 4배에 해당하는 250 mg/kg, 500 mg/kg를 투여하였다.

실험시 마다 마늘을 파쇄하여 원심분리 후 상층액만 사용하였으므로 투여량에 있어서 흰쥐마다 차이가 날 수 있고, 실제 투여량도 더 적었을 것으로 생각된다. Cha[9]의 경우 흰쥐 먹이 속에 분쇄시킨 마늘을 포함시켜 섭취하도록 하였는데 이런 경우 마늘의 냄새 때문에 흰쥐가 잘 먹지 않을 수도 있고, 실험기간이 길어진다는 단점이 있기 때문에 본 실험에서는 gavage tube로 강제로 섭취시켰다. 향후 실험에서는 동일량의 마늘이 투여될 수 있도록 개선된 방법이 사용되어야 할 것으로 생각된다.

조직내 납 함량의 변화는 혈중 납의 경우 마늘 250 mg/kg, 500 mg/kg 투여군 모두에서 식염수 투여군 보다는 현저히 낮아졌지만 다른 킬레이트제와는 유의한 차이가 없었다. 신장에서는 DPEN, DMSA, BAL 투여군에서 식염수 투여군 보다 유의하게 더 낮았는데 DMSA의 경우 납부 조직의 납 배설에 주로 관여하고, EDTA는 경부 조직 납 배설에 작용을 많이 하는 것으로 알려져 있다[13]. 마늘의 경우

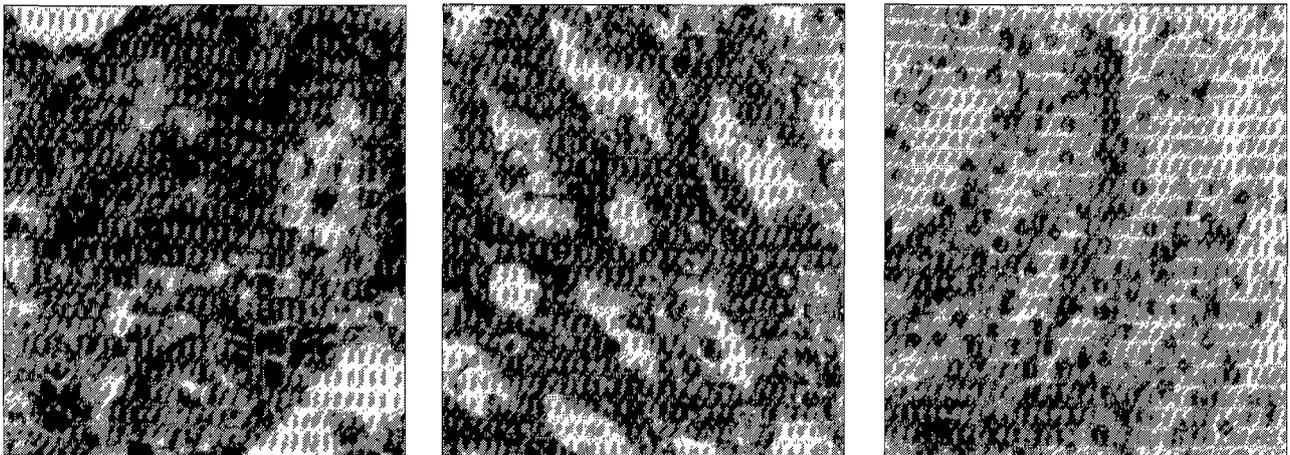


Fig. 7. Histopathological changes of renal parenchyme. Lead treated rat: Deep cortical tubules showing extensive degeneration and necrosis of the tubular epithelium with intranuclear inclusion (arrow), and infiltration of mononuclear inflammatory cells in the interstitium (x400, left). Garlic 500 mg/kg-lead treated rat: Deep cortical tubules showing degenerative and necrotic tubular epithelial cells and a few mononuclear inflammatory infiltrates in the interstitium (x400, middle). DMSA-lead treated rat: Deep cortical tubules showing intact tubular epithelium with no intranuclear inclusion. No interstitial infiltration is noted (x400, right).

본 실험 결과만으로는 어느 조직에 주로 작용 하는 지 확인하기가 어려우며 앞으로 추가적인 연구가 더 필요한 부분으로 생각된다.

복강 내로 Pb acetate 투여 시 복막에서 Pb chloride 침전물이 형성될 수 있으며, 본 실험에서도 그것을 관찰할 수 있었다. 이 침전물은 체내 다른 기관으로 서서히 이동되는데 이로 인하여 납 투여 후 체내 장기 중 납 농도는 다양하게 나타날 수 있으며, Xu 등[40]은 약 3주간에 걸쳐 분포가 이루어진다고 하였다. 따라서 본 연구에서의 조직 내 납 함량의 차이에 대한 결과 해석은 제한적일 수밖에 없다고 하겠다.

생체 필수 금속의 요중 배설은 EDTA 투여군에서의 일부 금속을 제외하고는 식염수 투여군과 유의한 차이가 없었다. 대부분의 킬레이트 요법은 킬레이트 약제를 장기간 투여하는 경우가 많으므로 필수 금속의 배설 여부를 확인하는 것이 중요하다. Cartilena 등[8]의 연구에서는 EDTA의 경우 Fe, Zn, Mn의 배설이 증가한다고 보고하였으며, Thomas 등[38]은 EDTA 투여 시 Zn의 배설이 현저히 증가하며 Cu의 배설 증가도 있었지만 DMSA는 필수 금속 배설량에 있어서 현저하지 않았다고 하였다. Graziano 등[20]은 EDTA 투여 시 뇨 중 Ca, Fe, Zn, Cu 배설의 유의한 증

가를 보고하였으며, 특히 Zn의 현저한 증가가 있었다고 하였다. 본 연구에서는 EDTA 투여군에서 Mg, Zn, Mn, Cu의 뇨중 배설량이 식염수 투여군보다 유의하게 증가하였으며, 이는 기존의 연구와 거의 일치하는 것이었다.

마늘과 납을 동시에 투여하였을 때 납 중독에 대한 방어 효과가 있는지를 확인하기 위하여 혈액 중 납 농도와 장기 내 납 함량에 대해 분석하였으며, 간장, 신장, 뇌의 병리 조직학적 변화를 관찰하였다. 혈중 납 농도와 장기 내 납 함량을 납 단독 투여군과 비교하였을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었으므로 방어 효과가 없는 것으로 나타났다. Hanafy 등[21]은 닭을 대상으로 한 연구에서 납과 마늘을 동시에 투여하였을 때 조직내 납 함량이 감소된 것을 보고 하였다. Graziano 등[19]은 DMSA에 대한 방어효과 연구에서 42일간 약제를 투여하였으나 납 단독 투여군과 비교할 때 혈 중 페리틴 농도의 변화를 관찰할 수 없었으므로 DMSA는 납 흡수를 억제시키지는 않고, 납 배설만 촉진시키는 것으로 결론지었다. Cha[9]는 12주간 카드뮴, 메틸수은과 마늘을 동시에 투여하면서 방어효과를 관찰하였는데, 카드뮴 중독 흰쥐에서는 간장, 신장, 뼈, 고환에서 카드뮴 농도의 감소가 있었고, 메틸 수은 중독에서는 뇌 조직내 수은 함량의 감소가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서 유

의한 차이를 발견할 수 없었던 것은 앞서 기술한 대로 실험 기간이 11일간으로서 짧았기 때문에 조직내로 납의 이동이 완전히 이루어지지 않은 것이 가장 큰 원인으로 생각된다. 그러나 혈중 납농도에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었던 것은 앞으로 더 연구가 필요한 부분으로 판단된다.

납 중독시 볼 수 있는 병리 조직학적 소견은 신장의 경우 세뇨관에서 가역적 변화를 초기에 보인 다음, 핵내 붕입체와 세뇨관 표면 상피세포의 위축, 세포간질의 섬유화, 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있다고 한다[17]. 간장에서도 핵내 붕입체를 발견할 수 있으며, 뇌에서는 내피세포의 증식과 증창을 흔히 볼 수 있다고 한다. 본 연구에서는 신장에서의 병리 조직학적 변화관 관찰할 수 있었고 다른 장기에서는 변화를 거의 확인할 수 없었다. 그 이유는 역시 실험 기간이 짧았기 때문인 것으로 생각된다. 마늘 500 mg/kg와 납을 동시에 투여한 군에서의 신장에서 병리 조직학적 변화가 DMSA와 납을 동시에 투여한 군보다는 심하였지만 납 단독 투여군보다는 경미한 손상을 보인 것은 마늘이 방어효과를 나타낸 것으로 생각된다. 장기 중 납 함량을 분석한 결과와 차이가 나는 이유는 앞서 기술한 대로 납이 장기 중으로 분포되는데 있어서 평형 상태에 도달되지 않았기 때문으로 보이며, 장기 중 납 함량 농도와는 별개로 병리조직학적 변화가 일어난 것으로 생각된다.

실험 기간이 단기간으로서 결과 해석에 있어서 제한적일 수밖에 없지만, 이상의 결과에서 볼 때 마늘 500 mg/kg의 고용량 투여군에서 납 중독 시 치료 효과가 있었으며, 방어 효과에 있어서도 납 단독 투여군보다는 신장에서의 병리조직학적 변화가 경미한 것을 확인할 수 있었으므로 마늘이 납 중독에 대하여 킬레이트제로서 이용가능성이 있는 것으로 생각되었다.

## 요 약

마늘 속에는 중금속 중독 시에 킬레이트 작용을 일으킬 수 있는 다량의 황 화합물이 함유되어 있으므로 납 중독 흰쥐에서 그 효과를 확인하고자 본 연구를 실시한 결과 마늘 500 mg/kg 투여 흰쥐군에서 유의한 납 배설량의 증가가 있었으며, 납과 마늘을 동시에 투여했을 경우에는 납 단독 투여군 보다 신장에서의 병리조직학적 변화가 경미한 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 마늘이 납 중독에

대한 킬레이트제로서의 이용 가능성이 있음을 나타내고 있다.

## 참 고 문 헌

1. Aesth, J., D. Jacobsen, O. Andersen and E. Wick-estrom. 1990. Treatment of mercury and lead poisonings with dimercaptosuccinic acid and sodium dimercaptopropanesulf-onate. A review. *Analyst*. **120**, 853-854.
2. Aposhian, H. V. and M. M. Aposhian. 1990. Meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid: chemical, pharmacological, and toxicological properties of an orally effective metal chelating agent. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **30**, 279-306.
3. Aposhian H. V., R. M. Maiorino, D. G. Ramirez, M. Z. Charles, Z. Xu, K. M. Hurlbut, P. J. Munoz, R. C. Dart and M. M. Aposhian. 1995. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. *Toxicology* **97**, 23-38.
4. Ballew, C., L. K. Khan, R. Kaufmann, A. Mokdad, D. T. Miller and E. W. Gunter. 1999. Blood lead concentration and childrens anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III), 1988-1994. *J. Pediatr.* **134**, 623-630.
5. Barnard, T. W., M. I. Crockett, J. C. Ivaldi, P. L. Lundberg, D. A. Yates, P. A. Levine and D. J. Sauer. 1993. Solid-state detector for ICP-OES. *Anal. Chem.* **65**, 1231-1239.
6. Bosnak, C. P. and K. W. Barnes. 1998. A streamlined flame atomic absorption method for animal feed analysis. *J. Anal. At. Spectrosc.* **19**, 40-42.
7. Bresnitz, E. A., J. Roseman, D. Becker and E. Gracely. 1992. Morbidity among municipal waste incinerator workers. *Am. J. Ind. Med.* **23**, 263-278.
8. Cantilena, L. R. and C. D. Klaassen. 1982. The effect of chelating agents on the excretion of endogenous metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **63**, 344-350.
9. Cha, C. W. 1987. A study on the effect of garlic to the heavy metal poisoning of rat. *J. Korean Med. Sci.* **2**, 213-224.
10. Chao, J. and G. E. Kikano. 1993. Lead poisoning in children. *Am. Fam. Physician* **47**, 113-120.
11. Cherian, H. G. 1980. Chelation of cadmium with BAL

- and DTPA in rats. *Nature* **287**, 871-872.
12. Chisolm, J. J. 1990. Evaluation of the potential role of chelation therapy in the treatment of low to moderate lead exposures. *Environ. Health Perspect.* **89**, 67-74.
  13. Cory-Slechta, D. A. 1988. Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long-term efficacy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**, 84-91.
  14. EPA. 1994. *Microwave based EPA method*
  15. Gilman, A. G., T. W. Rall, A. S. Nies and P. Taylor. 1990. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. pp. 1592-1614. Pergamon Press, New York.
  16. Gittleman, J. L., M. M. Engelgau, J. Shaw, K. K. Wille and P. J. Seligman. 1994. Lead poisoning among battery reclamation workers in Alabama. *J. Occup. Med.* **36**, 526-532.
  17. Goyer, R. A. and B. C. Rhyne. 1973. Pathological effects of lead. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **12**, 1-77.
  18. Grandjean, P., I. A. Jacobsen and P. J. Jorgensen. 1991. Chronic lead poisoning treated with dimercaptosuccinic acid. *Pharmacol. Toxicol.* **68**, 266-269.
  19. Graziano, J. H., J. K. Leong and E. Friedheim. 1978. 2,3-dimercaptosuccinic acid: a new agent for the treatment of lead poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **206**, 696-700.
  20. Graziano, J. H., N. J. Lolocono and P. Meyer P. 1988. Dose-response study of oral 2,3-dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. *J. Pediatr.* **113**, 751-757.
  21. Hanafy, M. S., S. M. Shalaby, M. A. ed-Fouly, M. I. Abd el-Aziz and F. A. Soliman. 1994. Effect of garlic on lead contents in chicken tissues. *DTW. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* **101**, 157-158(Abstract only).
  22. Herwig, J. M., M. Bernd and K. Karl. 1989. Characterization of an alinin lyase preparation from garlic. *Planta. Medica.* **55**, 434-439.
  23. Jamaluddin, M. P., L. K. Krishnan and T. Ancy. Ajoene inhibition of platelet aggregation: possible mediation by a hemoprotein. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* **153**, 479-486.
  24. Jones, M. M., M. A. Basinger, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith and A. Stone. 1994. Effect of chelate treatments on kidney, bone and brain lead levels of lead-intoxicated mice. *Toxicology* **89**, 91-100.
  25. Jorgensen, F. M. 1993. Succimer: the first approved oral lead chelator. *Am. Fam. Physician* **48**, 1496-1502.
  26. Kim, E. S. and H. J. Chun. 1993. the anticarcinogenic effect of garlic juice against DMBA induced carcinoma on the hamster buccal pouch. *J. Korean Soc. Food Nutr.* **22**, 398-404.
  27. Kim, J. U., J. J. Lee, C. Y. Kim and J. H. Chung. 1995. Lead level in blood, scalp hair and toenail of elementary schoolchildren. *Korean J. of Preventive Medicine* **28**, 73-84.
  28. Kim, I. H., Y. C. Lee, H. K. Kim and M. H. Park. 1998. Synthesis and purification of allithiamine from garlic. *Korean J. Food Sci. Technol.* **30**, 293-298.
  29. Klaassen, C. D. 1996. *Casarett and Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons*. pp. 691-736, McGraw-Hill Companies, Inc., New York.
  30. Lee, K. B. 1992. *Handbook of Clinical Pathology*. pp. III-67, Komunsa, Seoul.
  31. Lee, Y. H., D. H. Lee, J. H. Kim, I. G. Park, T. Y. Han and S. H. Jang. 1995. Blood lead levels in children. *The Kor. J. Occup. Med.* **7**, 82-87.
  32. Maiorino, R. M., M. M. Aposhian, Z. F. Xu, Y. Li, R. L. Polt and H. V. Aposhian. 1993. Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XV. The meso-2,3-dimercaptosuccinic acid-cysteine(1:2) mixed disulfide, a major urinary metabolite of DMSA in the human, increases the urinary excretion of lead in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **267**, 1221-1226.
  33. Mann, K. V. and J. D. Travers. 1991. Succimer, an oral lead chelator. *Clin. Pharm.* **10**, 914-922.
  34. Mortensen, M. E. 1994. Succimer chelation: what is known? *J. Pediatr.* **125**, 233-234
  35. Needleman, H. I., J. A. Reiss, M. J. Tobin, G. E. Biesecker and J. B. Greenhouse. 1996. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA.* **275**, 363-369.
  36. Nowack, R. and E. Ritz. 1992. Lead intoxication-new insight into an old problem. *Pediatr. Nephrol.* **6**, 287-291.
  37. Rom, W. N. 1998. *Environmental and Occupational Medicine*. pp. 973-996, 3rd eds., Lippincott-Raven Publishers, New York.
  38. Thomas, D. J. and J. Chisolm. 1986. Lead, zinc, and copper decorporation during calcium disodium ethylenediaminetetraacetate treatment of lead-poisoned children. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **239**, 829-835.
  39. Weeden, R. P. 1992. Removing lead from bone: clinical implications of bone lead stores. *Neurotoxicology* **13**, 843-852.

40. Xu, Z. F. and M. M. Jones. 1988. Comparative mobilization of lead by chelating agents. *Toxicology* **53**, 277-288.
41. Yoo, C. I., J. H. Lee, C. R. Lee, S. R. Kim and S. H. Lee. Blood lead levels of children in Ulsan industrial area. *Korean J. of Preventive Medicine* **31**, 240-248.
42. 노동부. 1999. 1998년 근로자 건강진단 실시 결과. pp. 16-17, 노동부, 서울.

(Received August 21, 2001; Accepted November 2, 2001)