

흰쥐에서 카드뮴과 니켈이 혈압에 미치는 효과

왕승준, 차봉석¹⁾

서울대학교 보건대학원 산업보건학교실, 연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소²⁾

Separate and Combined Effect of Cadmium and Nickel on Blood Pressure in Rats

Seung-jun Wang, Bong-suk Cha¹⁾

Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Seoul National University;
Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine,
Wonju College of Medicine, Yonsei University²⁾

Objective : To verify the separate and combined effects of cadmium and nickel on blood pressure in rats.

Methods : Following the daily administration of cadmium chloride(CdCl₂) and nickel chloride(NiCl₂) to rats both individually and in combination with intraperitoneal injection method for one week, systolic blood pressure of the tail was measured at 1 day and 5, 10, 20, 30 days after administration. Each substance was injected into the rats with 0.1 mg/kg · bw and 1.0 mg/kg · bw concentration.

Results : After 0.1 mg/kg · bw CdCl₂ was injected, a statistically significant difference was found as compared with the control group(only saline) after 1, 5 and 10 days. After 0.1 mg/kg · bw NiCl₂ was injected, a statistically significant difference was not found compared with the control group. After 0.1 mg/kg · bw CdCl₂ and 0.1 mg/kg · bw NiCl₂ were injected simultaneously, a statistically significant difference was found as compared with the control group after 1, 5 and 10 days and compared with 0.1 mg/kg · bw CdCl₂ group after 5 days

and as compared with 0.1 mg/kg · bw NiCl₂ group after 5 and 10 days. After 1.0 mg/kg · bw CdCl₂ was injected, a statistically significant difference was found as compared with the control group after 1, 5, 10 and 20 days. After 1.0 mg/kg · bw NiCl₂ was injected, a statistically significant difference was found as compared with the control group after 1 day and 5 days. After 1.0 mg/kg · bw CdCl₂ and 1.0 mg/kg · bw NiCl₂ were injected in combination, a statistically significant difference was found after 1, 5, 10, 20 and 30 days as compared with 1.0 mg/kg · bw CdCl₂ after 10, 20 and 30 days and as compared with 1.0 mg/kg · bw NiCl₂ after 5, 10, 20 and 30 days.

Conclusion : It was found that the effect of CdCl₂ on blood pressure was much more than NiCl₂ and a high concentration CdCl₂ and NiCl₂ in combination delayed the recovery of blood pressure.

Korean J Prev Med 2001;34(2):127-130

Key Words : Cadmium, Nickel, Blood pressure

서 론

아직 논란의 여지가 많으나 카드뮴은 몇몇 실험연구를 통하여 고혈압의 위험 요인으로서 추정되어 왔다[1-9]. 이러한 이전의 연구들에서는 카드뮴을 일정 기간동안 반복적으로 노출시킨 뒤에 시간의 경과에 따라 혈압의 변화를 관찰한 결과 혈압의 상승이 일정한 기간동안 지속되는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 카드뮴이 혈압에 미치는 기전에 대해 아직까지 확실하게 밝혀진 것은 없으며 선진국들

의 몇몇 실험 연구들을 통하여 그 가능성을 관찰하는 단계에 머물러 있다.

카드뮴은 주로 용접작업이나 제련작업에서 많이 노출되는 것으로 알려져 있으며 합금공정이나 카드뮴-니켈 전지의 생산공정에 수반되는 작업 중 특히 제련작업 등 금속을 녹이는 작업에서 노출될 수 있다. 특히 이러한 공정에서는 작업의 특성상 동일한 공간내에서 카드뮴과 니켈을 함께 녹여서 전지의 제작에 이용하므로 증기나 흙의 형태로 카드뮴 뿐 아니라 니켈에도 노출될 수 있을 것이다.

니켈이 혈압의 상승과 관련이 있다는 연구는 국내는 물론 외국에서도 거의 없으며 Szakmary 등[10]이 니켈을 투여한 흰쥐에서 유의한 혈압의 증가를 확인한 것 외에는 확실한 연구결과가 없는 것으로 보인다. 하지만 합금공정이나 카드뮴-니켈 전지의 생산공정에서 카드뮴과 함께 증기나 흙의 형태로 발생할 수 있는 주요물질이라는 점을 감안하면 이들 두 물질에 동시에 노출될 때 발생할 수 있는 건강에 대한 효과를 간과할 수만은 없을 것이다. 따라서 이 연구에서는 흰쥐를 이용하여 염화 카드뮴과 염화 니켈을 개별적으로 노출시켰을 때의 시간에 따른 수축기 혈압의 변화와 복합적으로 노출시

켰을 때의 수축기 혈압의 변화를 확인함으로써 각 물질이 혈압에 미치는 효과와 더불어 복합적으로 노출시켰을 때에 수축기 혈압에 미치는 효과를 확인하는 데에 초점을 두었다.

연구방법

1. 실험방법

대조군과 각 노출군에 250 g 정도의 Sprague-Dawley계 흰쥐 총 70마리를 10마리씩 할당하고 대조군에는 생리식염수만을 투여하고 노출군에는 생리식염수 1 mL를 용매로 하여 0.1 mg CdCl₂/kg · bw, 0.1 mg NiCl₂/kg · bw, 1.0 mg CdCl₂/kg · bw, 1.0 mg NiCl₂/kg · bw, 0.1 mg CdCl₂+0.1 mg NiCl₂/kg · bw, 1.0 mg CdCl₂+1.0 mg NiCl₂/kg · bw의 농도로 일주일간 매일 1회씩 18시 이후부터 같은 시간에 흰쥐의 복강에 주입하고 이후 30일간 1일, 5일, 10일, 20일, 30일의 일정한 간격을 두고 polygraph(Grass사, Model 7E)를 이용하여 꼬리부분의 수축기 혈압을 측정했다. 흰쥐는 꼬리 부분만 외부로 노출되도록 제작된 측정용 케이스에 배치하고 케이스에 부착된 온도조절기를 통하여 일정한 온도를 유지시켰다. 스트레스를 유발할 수 있는 요인인 소음과 빛을 차단하기 위하여 자체 제작한 박스형 커버를 씌웠다. 각 흰쥐는 측정용 케이스에 배치한 뒤 꼬리부분에 맥박센서와 혈압센서를 달아 놓고 polygraph와 연결한 후 가동시켰다. 측정 전에 맥박을 살펴보아 안정을 확인한 후에 수축기 혈

압을 측정했다.

2. 통계적 방법

복강 내에 각 물질을 주입한 후 각 시간대에서 대조군 및 투여군 간 수축기 혈압을 비교하기 위하여 SPSS 8.0을 이용하여 일요인 분산분석을 실시했다. 카드뮴과 니켈을 개별적으로 투여한 경우, 대조군의 수축기 혈압과 비교했으며 복합적 투여군의 경우, 각 개별군의 수축기 혈압과 비교했다. 추가적으로 시간을 반복요인으로 보고 전체적인 투여군간 수축기 혈압의 비교를 위하여 반복측정된 이요인 분산분석을 실시했다.

결 과

실험 전 측정된 흰쥐의 수축기 혈압은 5마리를 임의로 추출하여 측정된 결과 최소 118 mmHg에서 최대 127 mmHg까지 분포하였으며 이는 정상수준의 수축기 혈압의 범위(110 mmHg - 130 mmHg)에 해당되었다.

각 물질을 0.1 mg/kg · bw의 농도로 7일간 복강 내에 투여한 흰쥐에게서 수축기 혈압의 변화를 살펴보고자 시간대별로 일요인 분산분석을 통하여 각 실험군의 수축기 혈압과 대조군의 수축기 혈압을 비교하고 동시투여군과 개별투여군의 수축기 혈압을 비교한 결과 염화카드뮴은 투여 후 1일, 5일, 10일째에서 대조군과 수축기 혈압에 유의한 차이(p<0.05)를 보여 주었으며 염화니켈은 전 기간동안 유의한 차이를 보여주지 못했다(Table

1). 두 물질을 동시에 투여한 경우, 1일, 5일, 10일, 20일째에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다.

염화카드뮴을 1.0 mg/kg · bw의 농도로 투여한 경우, 1일, 5일, 10일, 20일째에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었으며 니켈을 같은 농도로 투여한 경우, 1일, 5일째에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다. 동시노출시 대조군과는 전 기간동안 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다.

한편, 0.1 mg/kg · bw의 농도에 있어서 동시노출군은 염화카드뮴 투여군과는 5일째에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 염화니켈 투여군과는 5일, 10일째에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 1.0 mg/kg · bw의 농도에서는 동시노출군은 염화카드뮴 투여군과는 10일, 20일, 30일째에서 니켈 투여군과는 5일, 10일, 20일, 30일째에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

시간을 반복요인으로 보고 전체적인 투여군간 비교를 위하여 실시한 반복측정된 이요인 분산분석의 결과에서는 0.1 mg/kg · bw, 1.0 mg/kg · bw의 두 농도 모두에서 각 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다.

고 찰

이 연구에서는 염화카드뮴이 염화니켈에 비하여 수축기 혈압에 미치는 영향이 큰 것으로 나타났으며 비교적 고농도로 두 물질을 동시 투여한 경우, 수축기 혈압

Table 1. Comparison of systolic blood pressure between groups over duration

Dosage(mg/kg)	Groups	Systolic Blood Pressure(mm Hg, Mean±S.D.)				
		1 day	5 days	10 days	20 days	30 days
None	Saline	125.2± 2.1	129.0±4.2	128.4±1.2	126.8±3.5	125.4± 5.0
0.1	CdCl ₂	137.6± 1.1*	138.4±1.2*	139.4±1.1*	128.4±4.6	129.8± 1.9
	NiCl ₂	129.2± 3.0	129.2±1.8	129.6±2.4	127.6±3.9	129.6± 2.1
	Combined	137.4± 6.5*	147.0±1.2*†	140.4±7.2*†	131.2±2.9	131.2± 7.4
1.0	CdCl ₂	148.8±10.1*	150.2±3.6*	144.6±8.0*	142.4±2.6*	133.0± 4.7
	NiCl ₂	141.4± 2.6*	143.0±5.4*	129.6±7.6	130.2±2.2	130.2± 2.6
	Combined	144.8± 8.4*	157.6±7.8*†	162.0±4.4*††	152.4±7.1*††	156.2±12.9*††

* : p<0.05 compared with saline-administered group

† : p<0.05 compared with CdCl₂-exposed group

†† : p<0.05 compared with NiCl₂-exposed group

의 회복 즉, 대조군 수준의 수축기 혈압으로의 변화가 지연되었다. 염화니켈 투여군에서 대조군과 통계적으로 유의한 수축기 혈압의 차이가 없는 것으로 나타난 시간대에서 염화카드뮴과 염화니켈을 동시에 투여한 경우에 염화카드뮴만을 투여한 군보다 수축기 혈압의 상승이 오랫동안 지연된다는 사실을 통하여 개별적으로 노출시킨 경우와는 다른 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

카드뮴이 고혈압과 관련되어 있다는 연구결과는 이미 이전의 몇몇 실험연구를 통하여 제시되었다[1-8]. 이러한 연구들에서 제시하는 바에 의하면 정확한 기전을 확인할 수는 없으나 카드뮴은 calcium channel을 차단하는 효과를 가지며 주로 중추 및 말초적인 메카니즘을 통하여 혈압의 증가를 유도하는 것으로 설명하고 있다.

이 연구에서는 기존 연구에서 주로 저농도의 카드뮴 노출시 나타나는 만성적 효과에 초점을 맞추었던 것과는 달리 고농도의 염화카드뮴을 노출시킴으로써 카드뮴의 급성효과를 평가했는데 이는 장기간의 관찰이 동물이 성장하는 과정에서 발생할 수 있는 혼란요인을 배제하기 어렵다는 점을 감안한 것이다. 이는 Puri 등[9]이 제시한 연구방법과 그 근거를 같이 하는 것으로 이 연구에 제시된 카드뮴 투여 방법 중 복강 내 투여방법을 선택하였으며 이 방법은 그의 연구에서 혈압의 변화가 가장 잘 관찰된 방법이었다. 그의 연구에서는 카드뮴을 5일 동안 투여한 후 수축기 혈압의 변화를 관찰하였으며 10일째까지 통계적으로 유의한 수축기 혈압의 변화를 확인했다. 본 연구에서는 7일간 카드뮴을 투여한 후 수축기 혈압의 변화를 관찰하였으며 0.1 mg/kg · bw의 농도에서는 10일째까지 1.0 mg/kg · bw에서는 20일째까지 수축기 혈압의 상승이 지속되었다. 이전의 연구에서 니켈과 수축기 혈압의 관련성에 대한 연구는 거의 찾기 힘들으나 이 연구에서는 고농도에서 적은 수준이기는 하지만 다소 효과가 있는 것으로 나타났다. 이는 Szakmary 등[10]의 연구결과와 그 맥을 같이 하는 것

으로 니켈이 수축기 혈압의 상승을 유도하는 유해요소가 될 수 있음을 시사하는 것이다. 하지만 염화카드뮴에 비하여 회복이 매우 빨랐으므로 만성독성이라는 측면에서 보았을 때 그 독성은 적은 수준이라고 볼 수 있을 것이다. 하지만 결과의 해석에 주의를 요하며 계속적으로 세부적인 실험을 통하여 이를 입증해야 할 필요가 있을 것으로 본다.

사실상, 이 연구의 초점은 복합노출시의 수축기 혈압의 변화였다. 니켈을 단독적으로 투여한 경우에 거의 나타나지 않던 수축기 혈압의 변화가 카드뮴과 동시에 투여한 이후 특히 고농도에서 카드뮴을 단독적으로 투여한 경우보다 더욱 증가폭이 다소 컸으며 오래 지속되었다. 이러한 면에서 니켈이 카드뮴이 수축기 혈압에 미치는 영향을 더욱 증가시킨다고 조심스럽게 추측할 수 있을 것으로 보이거나 새로운 연구설계를 통하여 좀 더 확인해 보아야 할 문제라고 본다. 니켈의 경우 혈압에 미치는 효과에 있어 그 기전은 물론 효과의 가능성에 대한 확인조차 제대로 되어 있지 않아 향후 더욱 구체적인 연구가 필요하리라 본다.

이 연구에서는 흰쥐 한 마리당 5회씩 수축기 혈압을 측정하였고 최고치와 최저치를 제외한 3회의 수축기 혈압 측정치를 평균하여 통계분석에 이용했다. 수축기 혈압 측정에 많은 시간이 요구되었으므로 모든 쥐의 측정시간에 있어서 차이가 클 수밖에 없었다. 보통 18시부터 시작하여 23시까지 수축기 혈압이 측정되었으며 불빛 및 소음을 완전히 차단하기는 사실상 어려웠다. 하지만 방음재로 자체 제작한 측정용 케이스를 이용하여 그 영향을 최소화하였다. 이 연구에서는 물질 투여 방법으로 복강내 주사법을 이용했다. 이 연구에서의 물질투여방법이 복강내 주사 방법으로서 실제 사업장의 근로자들의 노출경로와는 다르지만 두 물질의 복합효과로 인한 혈압상승의 가능성을 평가하고자 했다는 점에서 그 의의가 있다고 생각한다.

요 약

카드뮴과 니켈이 혈압에 미치는 영향과 더불어 복합적 노출이 혈압에 미치는 영향을 평가하고자, 250 g 정도의 흰쥐를 대조군과 노출군(두 농도의 카드뮴 노출군, 니켈 노출군, 복합노출군)에 각각 10 마리씩 할당하고 염화카드뮴과 염화니켈을 생리식염수에 녹여 일주일간 매일 복강 내에 투여한 후 1, 5, 10, 20, 30일 경과 후 혈압의 변화를 관찰하였다. 각각 5회씩 혈압을 측정하였으며 최고치와 최저치를 제외한 3회 측정치의 평균값을 이용하여 각 시간대에서 각 물질간에 혈압의 차이가 있는지 확인하기 위하여 일요인 분산분석을 실시하였으며 시간을 반복측정요인으로 보고 반복측정된 이요인 분산분석을 실시하였다.

혈압의 변화에 있어서 0.1 mg/kg · bw의 염화카드뮴 투여 후 1, 5, 10일째에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었으며 같은 농도의 염화니켈은 전 기간 동안 통계적으로 유의한 차이를 보여 주지 못했다. 이 농도에서 동시 노출시 대조군과는 1, 5, 10일째에서 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보여 주었으며 염화카드뮴 투여군과는 5일째에서, 염화니켈 투여군과는 5, 10일째에서 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다. 1.0 mg/kg · bw의 염화카드뮴 투여 후 1, 5, 10, 20일째에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었으며 같은 농도에서 염화니켈의 경우, 1, 5일째에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다. 이 농도에서 동시 노출시에는 대조군과 전 시간대에서 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었으며 염화카드뮴 투여군과는 10, 20, 30일째에서, 니켈 투여군과는 5, 10, 20, 30일째에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 결과적으로 카드뮴이 니켈에 비하여 혈압의 상승효과가 크며 복합 노출시 혈압의 상승이 오랫동안 지속되었다.

참고문헌

1. Schroder HA, Venton WH. Hypertension

- induced in rats by oral doses of cadmium. *Am J Physiol* 1962; 202(2): 515-518
2. Perry AMS, Erlanger M. Circulating renin activity in rats following doses known to produce hypertension. *J Lab Clin Med* 1973; 82(3): 399-404
 3. Eakin DJ, Whanger PD, Weisig PH. Cadmium and nickel influence blood pressure plasma renin and tissue metal concentration. *Am J Physiol* 1980; 238(1): E55-E62
 4. Fadloun Z, Leach GDH. Effect of cadmium ions on blood pressure, dopamine B hydroxylase activity and responsiveness of in vivo preparation to sympathetic nerve stimulation, nonadrenaline and tyramine. *J Pharma Pharmacol* 1981; 33(10): 660-664
 5. Puri VN, Sur RN. Cardiovascular effects of cadmium on intravenous and intracerebrovascular administration in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61(11): 1430-1432
 6. Puri VN. Acute effect of cadmium on renin angiotensin system in rats. *Biochem Pharmacol* 1992; 44(1): 187-188
 7. Puri VN. Effect of verapamil on cadmium induced hypertension in rats. *Ind J Exp Biol* 1996; 34(12): 1268-1270
 8. Tomera JF, Harakalc C. Multiple linear regression analysis of blood pressure, hypertrophy calcium and cadmium in hypertensive and non hypertensive states. *Food Chemical Toxicol* 1997; 35(7): 713-718
 9. Puri VN. Cadmium induced hypertension: *Clin Exper Hypertension* 1999; 21(1): 79-84
 10. Szakmary E, Morvai V, Naray M, Ungvary G. Haemodynamic effect of nickel chloride in pregnant rats. *Acta Physiol Hung* 1995; 83(1): 3-12