

D-Penicillamine 이 연 배설농도에 미치는 영향

가톨릭의과대학 예방의학통계학교실

<지도 이 승 한 교수>

박 정 일

—Abstract—

Effect of oral D-penicillamine in Urinary excretion of lead

Chung Yill Park, M. D.

Department of Preventive Medicine and Biostatistics, Catholic Medical College, Seoul, Korea

(Directed by Prof. Seung Han Lee)

In order to study the chelating action of d-penicillamine on lead and the possibility of its application to the provocation test for diagnosis of lead poisoning, urinary excretion of lead was measured from 24-hour urine samples before, during and after administration of d-penicillamine by oral route for 5 days on 18 lead workers.

The results were as follows:

1. Oral d-penicillamine 600 mg/day raised the excretion of urinary lead by approximately 3 times as compared with initial urinary lead level.
2. Initial urinary lead level was the better indicator of urinary lead excretion in d-penicillamine administration than initial blood lead δ -ALA and hemoglobin level.
3. Oral d-penicillamine may be quite useful in provocation test for lead poisoning.

I. 서 론

연(鉛)은 우리 일상생활과 매우 밀접한 관계를 갖고 있으며 연 축진지제조, 인쇄, 연광산 등 연을 취급하는 사업장의 근로자와 이식중(異食症)을 보이거나 가정에서 사용한 페인트를 잘못 먹은 어린이 가운데서 연중독 환자가 빈번히 발생함에 따라 연중독의 본태와 진단 및 치료에 대한 연구도 활발히 진행되어 왔다. 체내에 흡수 축적된 연의 배설을 촉진시키기 위해서는 종래 BAL, Ca-EDTA 등이 사용되어 왔으나 D-penicillamine (PCA)은 경구투여가 가능하고 부작용이 거의 없다는 이점을 들어 어른의 만성연중독과 어린이들의 중독 뿐 아니라 경미한 급성중독에 이르기까지 체내에 축적된 연의 배설을 촉진시키는 Chelating agent로서

널리 사용이 시도되고 있다. 즉 Goldberg (1963)¹⁾ 등은 연 중독 치료에 대한 보고에서 혈중 연, 요중 Coproporphyrin, 요중 δ -ALA는 D-PCA 투여 후에 곧 정상범 위내로 떨어 졌음에도 불구하고 요중 연은 계속 배설량이 증가되는 것을 관찰하여 D-PCA가 축적된 연을 끌어내는 작용을 한다는 것을 증명하였으며 Selander (1967)²⁾는 연중독 치료효과의 추측 및 판정에 가장 쉽고 민감한 검사로서 요중 연을 측정하는 것이라고 말하고 있다. 이러한 점에서 저자는 첫째 D-PCA 투여에 따라 배설되는 요중 연 농도를 측정함으로써 D-PCA의 Chelating action의 정도를 알고져 하였고 둘째 D-PCA 투여도중 및 중지시에 배설되는 요중 연 농도와 투여전 검사한 혈중 연, 요중 연, 요중 δ -ALA, Hemoglobin과의 관계를 봄으로써 중독정도의 결정과 치료효과를 예측하는데 어느 검사가 가장 밀접한 관계

Table 1. Initial Urine lead, Blood lead, δ -ALA and Hemoglobin level

Case	Urine Lead $\mu\text{g/L}$	Blood lead $\mu\text{g}/100\text{gm}$	δ -ALA mg/L	Hb gm/100gm
1	375	62	25.3	10.8
2	350	59	4.4	11.2
3	343	110	4.2	10.5
4	285	50	1.7	10.4
5	225	49	4.3	10.8
6	200	67	47.0	13.0
7	198	73	32.0	14.4
8	170	62	3.6	12.2
9	163	42	3.9	14.0
10	150	95	4.7	12.2
11	142	—	—	13.2
12	147	43	3.4	12.5
13	137	66	3.2	13.4
14	135	—	—	—
15	126	—	—	15.3
16	120	23	3.3	12.2
17	114	60	2.7	11.2
18	111	39	5.8	11.0
Mean \pm S. D	193.9 \pm 85.5	57.0 \pm 28.1	9.97 \pm 13.01	12.29 \pm 0.95

를 갖고 있는 가를 관찰하였으며, 셋째 D-PCA의 Chelating action의 지속기간에 대해 조사함으로써 투약의 간격을 정하는데 도움을 얻고자 본 연구를 시도하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

5~18년간 연 축전지제조에 종사한 근로자 18례를 연구대상으로 택하였으며 D-PCA 투여전의 요증 연, 혈중 연, 요증 δ -ALA, 혈색소량은 표 1과 같다.

이들 연구 대상자는 ILO(1972)³⁾, 한국노동청⁴⁾을 비롯 Lane(1968)⁵⁾, 정규철(1972)⁶⁾등의 연중독 판정에 관한 기준을 참고로 하여 각각 요증 연 150 $\mu\text{g/l}$ 이상(UA) 및 미만군(UB), 혈중 연 60 $\mu\text{g/l}$ 이상(BA) 및 미만군(BB), 요증 δ -ALA 10mg/l 이상(AA) 및 미만군(AB), 혈색소 12.5mg/100gm 이상(HB) 및 미만군(HA),으로 분류 관찰 하였다(표 2).

Table 2. Number of subjects according to the *criterion of lead poisoning in each laboratory items

Criteria Parameter	Urine lead ($\mu\text{g/L}$)	Blood lead ($\mu\text{g}/100\text{gm}$)	δ -ALA (mg/L)	Hemo- globin (gm/ 100gm)
Above group	10	8	3	11
Below group	8	7	12	6

*The criterion of lead poisoning:

Urine lead; 150 $\mu\text{g/L}$
 Blood lead; 60 $\mu\text{g}/100\text{gm}$
 δ -ALA; 10mg/L
 Hemoglobin; 12.5gm/100gm

2. 방 법

피검자에게 D-PCA 200mg을 1일 3회 5일간 경구투여하고 배설되는 요증 연농도를 24시간 요를 채취하여 투약중지 후 5일까지 10일간 매일 관찰하였다. D-PCA 투여 중 배설되는 요증 연배설농도는 5일간의 요증 연농도의 평균을 산출하여 투여전과 비교하였고 각 검사 항목 별로 연중독 기준치 이상군과 미만군 사이의

Table 3. Urinary lead excretion according to initial urinary lead level

Initial Urine lead level	day	During D-PCA ad. (600mg/day)					After D-PCA ad.					
		0	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
>150 μ g/l		245.9 \pm 80.7	782.7 \pm 134.0	813.8 \pm 214.6	820.6 \pm 133.1	744.3 \pm 141.2	617.3 \pm 97.9	485.8 \pm 119.4	384.6 \pm 90.3	325.1 \pm 76.4	276.7 \pm 62.4	247.3 \pm 73.1
<150 μ g/l		129.0 \pm 12.4	452.8 \pm 115.8	454.2 \pm 100.6	423.2 \pm 82.6	414.8 \pm 82.8	324.0 \pm 81.3	269.3 \pm 63.6	220.8 \pm 59.6	211.0 \pm 21.3	185.0 \pm 38.4	107.0 \pm 33.8
Total		193.9 \pm 85.5	636.1 \pm 206.9	654.0 \pm 249.0	644.0 \pm 227.7	597.9 \pm 202.3	486.9 \pm 171.8	390.1 \pm 146.3	311.8 \pm 112.8	274.4 \pm 81.6	235.9 \pm 70.0	184.9 \pm 91.3

Table 4. Urinary lead excretion according to initial Blood lead level

Initial Blood lead level	day	During D-PCA ad. (600mg/day)					After D-PCA ad.					
		0	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
>60 μ g/100gm		210.8 \pm 90.2	727.7 \pm 173.1	794.7 \pm 108.2	771.3 \pm 123.2	685.0 \pm 114.1	542.3 \pm 99.0	471.2 \pm 85.6	383.6 \pm 60.7	359.3 \pm 67.5	289.3 \pm 64.9	220.2 \pm 88.2
<60 μ g/100gm		200.1 \pm 83.6	663.1 \pm 173.6	650.4 \pm 148.1	656.1 \pm 117.4	632.8 \pm 67.4	513.7 \pm 105.9	367.1 \pm 52.4	266.8 \pm 62.8	203.0 \pm 49.6	186.2 \pm 41.9	176.8 \pm 55.8
Total		205.8 \pm 87.3	697.6 \pm 176.3	727.4 \pm 141.2	717.5 \pm 137.8	660.6 \pm 100.5	529.0 \pm 103.3	422.6 \pm 88.8	329.1 \pm 84.9	286.4 \pm 98.3	241.2 \pm 75.6	199.9 \pm 77.9

D-PCA 투여에 따른 요중 연 배설농도를 비교하였으며 D-PCA Chelating action의 지속기간은 투여전 요중 연 농도와 투여도중 및 중지시에 배설되는 요중 연 농도의 차이를 갖고 표시하였다.

요중 연량은 질산으로 연을 제거한 채뇨병에 24시간 요를 받아 Dithizone법(多田治, 1967)⁷⁾에 의하여 정량 분석하였다. 혈중 연량은 질산으로 연을 제거하고 heparine으로 처리한 채혈병, 주사기 및 주사침을 사용하여 혈액 10gm을 채혈한 다음 Dithizone법⁷⁾에 의하여 정량 분석하였다.

요중 δ -ALA량은 Wada 등(1969)⁸⁾에 의하여 고안된 방법으로 정량 분석하였다. 혈색소량은 Cyamet method에 의하여 측정하였다.

III. 성 적

1. 요중 연량 별로 본 요중 연 배설농도

요중 연 농도로 중독 기준치 이상군과 미만군으로 나누고 D-PCA 투여에 따른 요중 연 배설농도를 표시하던 표 3 및 그림과 같다.

중독기준치 이상군에 있어서 D-PCA 투여시의 요중 연 농도는 제 1일의 782.7 μ g/l에서 부터 상승하기 시

작하여 제 3일에 820.6 μ g/l로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 617.3 μ g/l로 다시 감소하였는 바 이것은 투여전의 요중 연 배설농도 245.9 μ g/l에 비해서 각각 2.5—3.3배의 농도증가이며 또 투여기간 5일간의 평균 배설농도는 756 μ g/l로서 투여전에 비해 3.1배이다. 또 투여 중지 후에는 제 1일의 486.8 μ g/l에서 제 5일의 247.3 μ g/l까지 고루 내려갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 제 2일째 까지였다(P<0.01).

중독 기준치 미만군에 있어서는 요중 연 농도가 D-PCA 투여 제 1일의 452.8 μ g/l에서부터 상승하기 시작하여 제 2일에 454.2 μ g/l로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 다시 324.0 μ g/l로 내려 갔는 바 이는 투여전의 연 배설농도 129.0 μ g/l에 비해 각각 2.5—3.5배의 농도 증가이며 투여기간 5일간의 평균 배설농도는 414 μ g/l로서 약 3.2배이다. 또 투여중지 후에는 제 1일의 269.3 μ g/l에서 제 5일의 107.0 μ g/l까지 고루 내려갔으며 배설 농도가 유의하게 증가된 것은 제 3일째 까지였다(P<0.05).

전체적으로 보면 요중 연 농도가 투여 제 1일의 636.1 μ g/l에서 부터 상승하기 시작하여 제 2일에 654.0 μ g/l로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 486.9 μ g/l로 다시 감소하였는 바 이것은 투여전의 요중 연 배설농도 193.9 μ g/l에 비해서 각각 2.5—3.4배의 농도

Table 5. Urinary lead excretion according to initial urine δ -ALA level

Initial δ -ALA level	day	During D-PCA ad. (600mg/day)					After D-PCA ad.					
		0	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
>10mg/l		257.7	797.6	903.0	858.0	756.3	605.3	510.3	409.3	381.0	360.0	315.6
		± 83.0	± 86.0	± 28.3	± 60.9	± 35.4	± 45.0	± 40.0	± 44.5	± 75.6	± 19.9	± 44.1
<10mg/l		192.9	670.9	683.5	682.5	636.7	509.9	400.8	309.0	262.7	211.5	161.0
		± 83.4	± 153.5	± 156.4	± 138.0	± 112.5	± 122.5	± 91.1	± 71.2	± 64.3	± 41.9	± 38.5
Total		205.9	696.2	727.4	717.6	660.6	529.0	422.7	329.1	286.4	241.2	191.9
		± 87.3	± 151.3	± 165.6	± 144.6	± 112.5	± 155.7	± 94.2	± 77.9	± 81.1	± 70.8	± 73.5

Table 6. Urinary lead excretion according to initial Hemoglobin level

Initial Hb. level	day	During D-PCA ad. (600mg/day)					After D-PCA ad.					
		0	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
12.5gm/dl		217.2	777.5	737.0	685.0	655.3	516.2	424.7	328.1	285.9	242.4	199.0
		± 98.3	± 130.8	± 129.8	± 123.6	± 109.1	± 105.0	± 77.4	± 91.4	± 73.4	± 51.4	± 53.9
<12.5gm/dl		152.0	523.3	648.6	686.3	595.8	495.5	380.3	314.1	270.0	230.6	173.0
		± 39.8	± 82.9	± 72.9	± 130.3	± 93.9	± 103.3	± 53.4	± 25.7	± 31.6	± 46.7	± 39.3
>Total		194.2	687.8	705.8	685.5	634.3	508.9	409.0	323.2	280.3	238.2	189.8
		± 88.2	± 152.9	± 120.7	± 126.0	± 107.8	± 104.9	± 73.0		62.4	± 50.1	± 50.8

증가이며 또 투여 5일간의 평균 배설농도는 604.0 μ g/l로서 투여전에 비해 약 3.1배이다. 또 투여중지 후에는 제 1일의 390.1 μ g/l에서 5일의 184.9mg/l까지 고루 내려갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 제 2일째 까지였다(P<0.05, 표 3).

이상군과 미만군 사이의 요중 연 배설 농도를 비교한 결과 투여도중 및 투여중지 모두 10일간 계속 유의한 차이를 보였으며 (P<0.01) 배수에 있어서는 1.9-1.5 배로서 두군 사이의 배설농도의 비율은 거의 변동을 보지 못했다(표 3, 그림 1).

2. 혈중 연량별로 본 요중 연 배설농도

혈중 연 농도로 중독 기준치 이상군과 미만군으로 나누고 D-PCA 투여에 따른 요중 연 배설농도를 표시하면 표 4 및 그림과 같다.

중독 기준치 이상군에 있어서 D-PCA 투여시의 요중 연 농도는 제 1일의 727.7 μ g/l에서 부터 상승하기 시작하여 제 2일에 794.7 μ g/l로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 다시 542.3 μ g/l로 감소하였고 또 투여 중지후에는 제 1일의 471.2 μ g/l에서 제 5일의 220.2 μ g/l까지 고루 내려갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 투여중지 제 4일째 까지였다(P<0.05).

중독 기준치 미만군에 있어서는 요중 연 농도가 D-PCA 투여 제 1일의 663.1 μ g/l로 최고치였으며 제 5일에는 다시 513.7 μ g/l로 내려 갔으며 또 투여 중지후에는 제 1일의 367.1 μ g/l에서 제 5일의 179.8 μ g/l까지 고루 내려갔으며 배설 농도가 유의하게 증가된 것은 투여중지 2일째 까지였다(P<0.01, 표 4).

이상군과 미만군 사이의 요중 연 배설농도를 비교한 결과 투여중지 제 1, 2, 4일을 제외하고는 유의한 차이를 볼 수 없었으며 배수에 있어서는 1.1-1.4배로 두군 사이의 배설농도의 비율은 거의 변동을 보지 못했으나 투여중지 제 3일과 4일의 비율은 1.8과 1.6이었다(표 4, 그림).

3. 요중 δ -ALA 량 별로 본 요중 연 배설농도

요중 δ -ALA 농도로 중독 기준치 이상군과 미만군으로 나누고 D-PCA 투여에 따른 요중 연 배설농도를 표시하면 표 5 및 그림과 같다.

중독 기준치 이상군에 있어서 D-PCA 투여시의 요중 연 농도는 제 1일의 797.6 μ g/l에서부터 상승하기 시작하여 제 2일에 903.0 μ g/l로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 605.3 μ g/l로 다시 감소하였고 또 투여중지 후에는 제 1일의 510.3 μ g/l에서 제 5일의 315.6 μ g/l까

지 고루 내려 갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 투여중지 제 2일째 까지였다 ($P < 0.05$).

중독 기준치 미만군에 있어서는 요중 연 농도가 D-PCA 투여 제 1일의 $670.9 \mu\text{g/l}$ 에서 부터 상승하기 시작하여 제 2일에 $683.5 \mu\text{g/l}$ 로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 다시 $509.1 \mu\text{g/l}$ 로 감소하였고 또 투여중지 후에는 제 1일의 $400.8 \mu\text{g/l}$ 에서 제 5일의 $161.0 \mu\text{g/l}$ 까지 고루 내려 갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 투여중지 제 3일째 까지였다 ($P < 0.05$, 표 5).

이상군과 미만군 사이의 요중 연 배설농도를 비교한 결과 투여 도중 제 2일째와 투여 중지 제 2, 3, 4, 5일을 제외하고는 유의한 차이를 볼 수 없었으며 배수에 있어서는 1.2—1.5배로 두군 사이의 배설농도의 비율은 거의 변동을 보지 못했으나 투여 중지 제 4일과 5일의 비율은 1.7과 2.0이었다(표 5, 그림).

4. 혈색소량 별로 본 요중 연 배설농도

혈색소량으로 중독 기준치 이상군과 미만군으로 나누고 D-PCA 투여에 따른 요중 연 배설농도를 표시하면 표 6 및 그림과 같다.

중독 기준치 이상군에 있어서 D-PCA 투여시의 요중 연 농도는 제 1일의 $777.5 \mu\text{g/l}$ 로 최고치였으며 제 5일에는 다시 $516.2 \mu\text{g/l}$ 로 감소하였고 또 투여중지 후에는 제 1일의 $424.7 \mu\text{g/l}$ 에서 제 5일의 $199.0 \mu\text{g/l}$ 까지 고루 내려 갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 투여중지 제 3일째까지였다 ($P < 0.05$).

중독 기준치 미만군에 있어서는 요중 연 농도가 D-PCA 투여 제 1일의 $523.3 \mu\text{g/l}$ 에서 부터 상승하기 시작하여 제 3일에 $686.3 \mu\text{g/l}$ 로 최고치에 이르렀으나 제 5일에는 다시 $495.5 \mu\text{g/l}$ 로 감소하였고 또 투여중지 후에는 제 1일의 $380.3 \mu\text{g/l}$ 에서 제 5일의 $173.0 \mu\text{g/l}$ 까지 고루 내려 갔으며 배설농도가 유의하게 증가된 것은 투여중지 제 4일째 까지였다 ($P < 0.05$, 표 6).

이상군과 미만군 사이의 요중 연 배설농도를 비교한 결과 투여 제 1일째를 제외하고는 유의한 차이를 볼 수 없었으며 배수에 있어서는 1.0—1.4배로 두군 사이의 배설농도의 비율은 거의 변동을 보지 못했다(표 6, 그림).

IV. 고 찰

무기연은 주로 호흡기와 소화기를 통하여 인체내에 침입하고 tetraethyl lead와 같은 유기연은 경피적으로 흡수된다. 호흡기를 통하여 체내에 들어간 연 분진

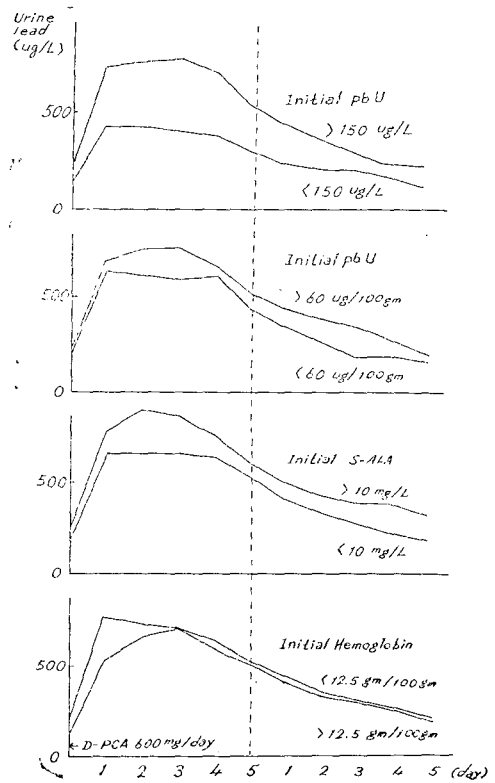


Fig. Urinary lead excretion following d-PCA administration.

과 fume의 일부는 다시 기도점액에 섞여 섬모운동에 의하여 밖으로 배출되거나 소화기로 들어가지만 약 50%는 폐와 기도에 침착되어 서서히 흡수된다. 연이 입으로 들어갈 경우에는 섭취된 연량의 약 10%만이 소장에서 흡수되고 나머지 90%는 대변으로 배설된다. 흡수된 연은 신체의 각 장기조직에 축적되지만 전 연량의 90%는 골 조직에 있고 나머지 10%의 연은 간, 신, 대동맥과 근육 및 뇌에 축적된다고 한다⁹⁾.

연의 대사는 Ca의 대사와 비슷하며 혈액이 열기성인 때에는 3가의 인산염으로서 골의 석회질에 침착되고 산성인 때에는 혈액에 유리되는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

연 중독의 증상으로는 혈액 신경 및 신기능 등에 장애를 초래하나 빈혈이 가장 중요한 증상의 하나로서 이는 연이 주로 골수에 축적되며 또한 혈액의 연 농도를 증가시켜서 적혈구의 파괴를 촉진시키고 한편으로는 heme의 생합성에 관여하는 효소들의 작용을 억제하므로 heme의 생성이 감소되는 기전으로 인한 것이라 하며 따라서 혈색소량의 감소를 초래할 뿐 아니라 heme의 전구물질인 δ -ALA, Coproporphyrin의 혈중 농도

가 높아져 요로 배설된다고 한다¹⁰⁾.

연 배설 촉진제로 사용하는 물질로는 BAL, EDTA 및 Penicillamine (PCA)을 들 수 있으며 이들 chelating agent의 chelating ring은 ligand의 2개 또는 2개 이상의 donor atoms에 금속원자가 붙었을 때 형성된다고 한다. 여러 종류의 조직과 ligands의 주요 donor atoms은 Nitrogen(N), Oxygen(O), sulfur(S) and phosphorus(P)이며 대부분 금속원자는 두 종류로 분류되는데 하나는 Calcium, barium, strontium 등으로 N과 O의 donor atoms과 매우 안정된 복합체를 형성하는 것이고 다른 하나는 mercury gold, silver 등으로 S와 P의 donor atoms과 복합체를 형성하는 것이다. 연은 금속중에서 chameleon으로서 N과 O의 donor atoms과 안정된 복합체를 형성하는가 하면 S ligand와도 강한 결합체를 만드므로서 두 종류 금속의 성질로 작용하고 있다. 연은 Pb EDTA chelate의 N와 O atoms과 Pb BAL chelate의 S atoms과 결합하는데 반하여 d-PCA chelate에서는 S와 N atoms과 결합하고 있다¹¹⁾.

금속 chelate의 안정도는 ligand에 금속이 결합하는 ring의 수가 증가함에 따라서 높아지는데 Pb EDTA는 연이 수용성이며 EDTA의 6개의 Donor atoms(4 O와 2 N)과 hexadentate chelate를 형성할 수 있기 때문에 EDTA chelates 중에서 가장 안정도가 높은 것 중의 하나이며 BAL은 mono-BAL-metal complex와 bis-BAL-metal complex를 형성한다¹¹⁾.

b-PCA는 다른 mono-thiols(glutathione and cysteine)과 비교할 때 d-PCA의 thiol(SH) group이 산화에 대한 저항력이 더 크기 때문에 금속 결합물질로서 치료효과가 보다 강하다고 말하고 있다¹¹⁾.

BAL은 수은, 비소 및 금 중독에 가장 훌륭한 chelating agent이며 연을 끌어 내는 작용도 있다. 주입된 BAL의 40-60%는 요로 배설되며 약 1/2은 대변으로 배설된다고 하며 특히 BAL은 적혈구 내의 연 농도를 일시적이거나 매우 효과적으로 감소시킨다는 것을 인체 및 송아지의 실험으로 증명 하였다¹²⁾.

BAL은 요 및 대변으로 연을 배설하기 때문에 요로 인한 배설에 의존하는 EDTA보다도 더 많은 연을 배설시키고 있다. Hammond와 그 동조자들¹³⁾은 EDTA 사용시에는 연이 간에서 혈액으로, BAL를 주입시에는 간에서 담즙으로 이동한다는 것을 발견하였다. 1952년 Bessman, Ried and Radin¹⁴⁾이 disodium versenate가 수용성 chelate로서 연을 제거하는데 효과가 있다는 것을 증명하였으며 EDTA는 정맥내 또는 근육주사에

의해 체액과 90% 이상이 빠른 속도로 혼합되지만 적혈구내의 연은 제거하지 못하며 뇌 척추액에 서서히 혼합된다고 한다¹⁵⁾. 투여량의 98.8%가 소변으로 배설되며 약 70%가 4시간 내에 배설된다고 하며 CaEDTA를 경구 투여시에는 5%가 흡수되며 복강내 주입시에는 30%가 대변으로 배설되고 나머지는 소변으로 나간다고 한다¹¹⁾.

d-PCA는 penicilline F,G,K,X의 분해산물로서 Monothiol이며 Wilson's disease에서 동을 끌어내는 용제로서 1956년 Walshe¹⁶⁾에 의해 처음 보고 되었으며 경구투여 뿐 아니라 부작용이 거의 없는 이점을 가진 Penicillamine ($\beta\beta$ -dimethyl cysteine, PCA)은 주로 조직내 존재하는 연을 끌어내며 적혈구 내의 연을 제거하는 힘은 매우 약한 점에서는 EDTA와 그 작용이 비슷하다고 한다¹⁵⁾. PCA 경구 투여시에는 위에서 흡수되고 소변으로 배설된다고 하며 동, 수은, 금 및 연의 배설을 촉진시킨다고 한다¹¹⁾. Cecil (1958)¹⁷⁾은 연 중독자에 있어서 CaNa₂ EDTA 5ml를 1일 2회 정맥 주사시에는 6-8배, PCA 300mg을 1일 3회 경구투여시에는 3-6배의 요중 연 배설량의 증가를 보았으며 Goldberg (1963)¹¹⁾은 D-PCA의 장기 경구투여에 관한 연구에서 PCA는 연에 의한 heme의 생합성 방해 작용을 억제하며 대변중 연 배설에는 거의 영향이 없으나 PCA 900-1500mg을 4-7일간 경구투여 한 결과 투여 전에 비해 투여시 요중 연량이 약 4-5배 증가되는 것을 관찰하였다.

D-PCA 1일 600mg을 3회에 나누어 5일간 경구투여하여 비교한 본 조사에서는 요중 연의 연 중독 기준치 이상군이나 미만군을 막론하고 3-4배(평균 3.2배)의 요중 연 배설농도의 증가를 볼 수 있었으며 이는 Cecil (1958)¹⁷⁾이나 Goldberg (1963)¹¹⁾의 결과와 거의 일치한다.

PCA 경구 투여시 요중 δ -ALA, coproporphyrin 및 혈중 연은 빠른 시일내에 정상에 가깝게 떨어지는 반면 요중 연은 계속 증가한다는 것은 이미 보고된 바 있으며 특히 연 중독 치료효과의 추측 및 판정에 요중 연 배설량을 중심으로 측정하고 있다.^{1, 2)}

D-PCA 경구투여시 배설되는 요중 연량을 추측하는데 연 중독 검사 항목중 어느 검사치가 가장 밀접한 관계를 갖고 있는가를 관찰하였든 바 요중 연의 기준치별로 본 것은 매우 유의한 차이를 보였으나 혈중연, 요중 δ -ALA, 혈색소를 기준으로 비교한 것들은 거의 유의할 만한 차이를 볼 수 없었다. 다시 말하면 D-PCA 투여 전의 혈중 연 및 요중 δ -ALA가 낮거나 혈색소치

가 높다고 하여 각 검사 항목에 대응하는 연 중독 판정 기준치 이상군에 비해서 D-PCA 투여도중 요증 연이 유의할만한 수치로 낮게 나오지는 않으며 다만 요증 연을 연중독 기준치 이상군과 미만군으로 나누었을때 만이 투여 도중에도 계속 두군 사이의 요증 연 배설농도가 유의한 차이를 보여주고 있음을 의미한다. 이러한 관계로 볼때 연 중독 진단기준 및 치료방침을 정하는데 있어 혈중 연 요증 δ -ALA, 혈색소치 보다는 요증 연의 검사성적에 보다 큰 비중을 두어야 한다고 생각되며 특히 무증상 연 중독 및 만성 연중독에 있어서는 피로 및 질병 등으로 인해 체액이 염기성에서 산성으로 변할때 조직내에 있던 연이 혈액으로 유리되어 혈중 연농도의 증가 및 급성증상을 유발시킬 수 있다는 점과 glycin과 succinyl-coenzyme 으로부터 생성되는 δ -ALA는 연 중독 뿐 아니라 acute intermittent porphyria, hepatoma, hepatitis 등에서도 높은 배설량을 보이기도 하며¹⁹⁾ 개개인에 있어서의 혈색소치의 개인차 등을 고려할 때 요증 연에 대한 보다 많은 비중을 두는 것이 옳다고 생각한다.

Ca EDTA를 경구투여시에는 Ca-EDTA-lead complex를 형성하지만 D-PCA 경구투여시에는 대변중 연 배설량의 증가없이 요증 연 배설량만이 증가되는 것으로 미루어 D-PCA-lead complex는 형성되지 않으며²⁰⁾ 중증을 제외한 모든 연 중독 환자에게서 만족할 만한 결과를 얻을 수 있다고 한 Selander (1967)²¹⁾에 의하면 CaNa_2EDTA 나 D-PCA의 정맥주사시에는 투여 후 4시간 내에 요증 연이 가장 많이 배설되며 그후 8-12시간 내에는 소량만이 배설된다고 하였으며 이에 비해 D-PCA 경구투여시에는 그 chelating action의 정도는 CaNa_2EDTA 나 D-PCA 정맥주사에 미치지 못하는 하였지만 투여 후 8시간 내지 12시간 내에서는 오히려 더욱 높은 양의 요증 연이 배설된다는 것을 알았으며 이는 D-PCA 경구투여시에는 그 작용이 보다 늦게 시작되어 늦게까지 계속 된다는 것을 말해주는 동시에 경구투여 후 최소한 8시간 이상 요를 받아서 측정할 것을 권하고 있다. 본 연구에서는 1일 D-PCA 600mg을 5일간 계속 경구투여한 후 (총 3gm/5days) 투여 전 요증 연량과 투여 도중 및 증지의 요증 연량을 비교하였든 바 투여 도중 5일 동안은 물론 투여 전과 매우 유의한 차이를 보이고 있으며 이상군과 미만군 모두에서 투여 증지 제 1일 및 제 2일까지는 투여전과 유의한 차이가 나타나고 있으며 다만 몇몇 군에서는 제 3일 또는 4일까지 유의한 차이를 보이고 있었다. 이는 D-PCA 5일간 경구투여가 끝난 후 2일째까지는 아직 배설되지 않

고 남아있는 D-PCA의 작용인지 또는 어떤 다른 기전에 의한 작용인지는 확실치 않으나 그 배설촉진 효과가 어느정도 계속된다는 것을 추측케 하며 D-PCA 장기경구치료중 최소한의 간격을 필요로 할 때는 (부작용 여부 관찰 및 환자의 정신적 안정 등) 5일간 투여후 2일 간격을 두고 다시 5일간 투여하는 방법이 좋다고 생각한다.

V. 결 론

저자는 연에 폭로된 기왕력이 있는 근로자 18례에 있어서 D-PCA 1일 600mg을 5일간 경구투여하고 투여전 요증 연농도와 투여 도중 및 투여 증지후의 1일 요증 연 농도를 비교하였으며 D-PCA 경구투여시 Cheleting action의 지속성에 대해 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. D-PCA 1일 600mg 5일간 경구투여 도중의 요증 연 배설농도는 투여 전에 비해 약 3배 증가되며 투여 증지후 제 2일째까지는 어느 정도 chelating action이 지속된다.
2. D-PCA 투여에 따라 배설되는 요증 연농도를 추측하는때는 혈중연, 요증 δ -ALA, 혈색소 보다 요증연이 월등히 예민하다.
3. 연중독 진단의 provocation test로서 D-PCA 경구투여 방법을 이용할 만하다.

참 고 문 헌

1. Goldberg, A., Smith, J. A., and Loch head, A. C.: *Treatment of Lead poisoning with Oral penicillamine*, *Brit. M. J.*, 1: 1270-1275, 1963.
2. Selander, S.: *Treatment of Lead Poisoning. A Comparison between the Effects of Sodium Calcium edetate and penicillamine Administered Orally and Intra venously*, *Brit. J. Industr. Med.* 24: 272-281, 1967.
3. Zielhuis, R. L.: *Occupational Health and Safety, Vol II. International Labor office, Geneva, ILO, 769, 1972.*
4. 정규철: 연중독의 발생과 진단, 대한의학협회지, 17: 319-324, 1974.
5. Lane, R. E. and 17 others: *Diagnosis of Inorganic Lead Absorption*. *Brit. Med. J.*, 23: 501, 1968.

6. 정규철 외 : 한국인의 연흡수에 의한 건강장해도의 판정기준에 관한 연구. 노동청, 서울, 1972.
7. 多田治 : 鉛の測定法, 労働の科學, 22(4) : 32-35, 1967.
8. Wada, O., Toyokawa, K., Urata, G., Yano, Y., & Nakao, K. : *A simple method for the quantitative analysis of urinary δ-aminolevulinic acid to evaluate lead absorption. Brit. J. Industr. Med.* 26: 240-243, 1969.
9. Kehoe, R. A. : *Metabolism of lead in man in health and disease, J. Roy. Inst. Pub. Health & Hyg.* 24: 81, 101, 129, 177, 1961.
10. de Bruin, A. : *Certain Biological Effects of Lead upon the Animal organic, Arch. Environ. Health,* 23: 249-264, 1971.
11. Chisolm, J. J. Jr. : *The use of Chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood, J. Pediat.,* 73: 1, 1968.
12. Webb, E. C., and Van Heyringen, R. : *The action of British anti-lewisite (BAL) on enzyme systems, Biochem. J. J.* 41: 74, 1947.
13. Hammond, P. B., Aronson, A. L., and Olson, W. C. : *The Mechanism of Mobilization of Lead by ethylenediamine-tetraacetate, J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 157: 196, 1967.
14. Bessman, S. P., Ried, H., and Rubin, M. : *Treatment of Lead Encephalopathy with Calcium Disodium Versenate, Report of case, Med. Ann. D.C.,* 21: 312-315, 1952.
15. Hammond, P. B., and Aronson, A. L. : *The Mobilization and excretion of lead in Cattle: A comparative study of various chelating agents, Ann. New York Acad. Sc.* 88: 498, 1960.
16. Walshe, J. M. : *Penicillamine, a new oral therapy for wilson's disease, Am. J. Med.* 21: 487, 1956.
17. Cecil, E. C. H. : *A comparison of intravenous calcium disodium versenate and oral penicillamine in promoting elimination of lead, Canad. M. A. J.,* 79: 664-666, 1958.
18. Davidsohn, I., Henry, J. B. : *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, 15th ed.* 66-67, Saunders, 1974.