

기니픽에서 갑상선, 간 및 신기능에 미치는 납과 selenium의 상호관계

김진상 · 강형섭 · 강창원

전북대학교 수의과대학
(1996년 2월 29일 접수)

Interaction of lead and selenium on several aspects of thyroid, liver, and kidney function in guinea pigs

Jin-sang Kim, Hyung-sub Kang, Chang-won Kang

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University

(Received Feb 29, 1996)

Abstract : This study was designed to examine the involvement of lead in function of target organ, and the protective effect of selenium in lead-treated guinea pigs for 8 weeks. The effects of exposure to 0.5% lead acetate(lead) and/or 4ppm sodium selenite(selenium) in feed on severral aspects were evaluated by measuring thyroid stimulating hormone(TSH), triiodothyronine(T_3), thyroxine(T_4), serum biochemical activities, organ weights, and serum and organ lead concentrations in growing animals. The many indicators of endocrine function(TSH, T_3 , and T_4 in serum), enzyme and biochemical activities(α -glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, triglyceride, creatinine, Ca^{2+} in serum), and organ weights (kidney, spleen and testis) were correlated with lead exposure or showed significantly different mean values between the exposed and controls. These changes on some aspects were reversed by combination-fed of selenium, but did not statistically significant. The organ(kidney, liver, spleen, testis and brain) and serum lead concentrations of lead-fed group were clearly higher than that of controls. Selenium supplementation resulted in a significant protection against lead accumulation in liver and testis. These results suggest that lead can cause a toxic effect on several organ and that selenium seems to has a protective effect on specific reaction by lead-induced organic function toxicity.

Key words : lead, selenium, hormone, biochemical activity, guinea pig.

*이 연구는 전북대학교 생체안전성연구소 학술연구비의 일부지원으로 수행되었음.

Address reprint requests to Dr. Jin-sang Kim, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Republic of Korea.

서 론

납 중독에 대해서는 기원전 4,000년부터 오늘날까지 알려져 있어 납(Pb)은 대표적인 독성물질로 알려진 중금속이다¹. 산업사회의 발달과 함께 그 근원은 다양해지고 있는데 사실 세계적으로 넌간 수백톤의 Pb이 사용되고 있음을 고려할 때 인간과 동물이 Pb에 노출될 기회가 급증하고 있음은 사실이다. 최근 보고에 의하면 미국에서 3~4백만명의 어린이가 Pb에 중독되어 IQ, 기억력, 집중력 및 감정반응의 감퇴 등의 주요 증상을 나타내어 중추신경계의 급격한 발달시기에 이러한 중독증은 매우 심각한 사실로 받아들여지고 있다². Pb은 생체의 많은 주요기관에 영향을 미칠 수 있는데 특히, 조혈계에서 delta-aminolevulinic acid의 대사를 억제하여 heme 합성을 억제³, 신경계에서 퇴행성 뇌질환⁴, 생식계에서는 사산 및 유산을 일으키고⁵ 고환에 직접 작용하여 정자형성과 기능을 저해하는 물질이라고 한다^{6,7}. 또한 간독성으로 중심 소엽의 변성 및 acidophilic 핵 봉합체를 생성시키고¹, 신독성으로써 형태학적 독성은 물론 신mitochondria가 Pb에 매우 민감하여 종창을 일으키며⁸, 내분비계 또는 hypothalamus-pituitary axis에 독성효과로 호르몬변동을 일으키며⁹, 갑상선 기능에도 영향을 미친다고 한다¹⁰. 이러한 Pb 중독은 생체 내외의 많은 요인에 의하여 영향받을 수 있는데 예를 들어 철결핍, 저단백혈증과 저칼슘 혈증은 Pb 중독을 가중시키며¹¹, 이 중독증으로 혈중 selenium의 감소를 일으킨다¹²고 하여 Pb의 중독효과와 중독요인은 다양하다.

한편 selenium은 vitamine E와 함께 대표적인 항산화제로써 산화성 이물질에 의한 생체 세포막의 지질 과산화를 억제하며¹³, 필수 미량 원소로써 생체내 여러 효소의 필수 구성성분으로 알려져 있다¹³. 따라서 생체내 selenium이 결핍된다면 간의 여러 효소계 또는 면역계에 변동을 초래하여 질병을 일으키는데 대표적으로 지질 과산화에 의한 조직손상이다¹⁴. Selenium은 이러한 효과를 초래하는 여러 독성물질에 의한 독성효과에 방어적 역할을 한다고 한다. 그중 최근 보고에 의하면 selenium은 카드뮴, 수은, thallium, Pb 및 silver와 같은 중금속 중독에 치료 또는 방어효과가 있다¹⁵고 한 반면 고농도 Pb 또는 고농도 selenium은 구리, 철 및 아연과 같은 생체 필수 미량 원소의 불균형을 초래할 수 있음을 밝혔다¹⁶.

또한 Pb에 대한 노출과 혈중내 selenium의 농도는 밀접

한 관계가 있으며 Pb에 노출되면 selenium 대사가 변동된 결과로 호르몬 분비에 영향을 미친다고 한다¹⁷. 특히 pekin ducklings에서 Pb에 의해 갑상선 기능이 저하될 수 있는데 selenium이 방어적 효과를 나타낸다고 한다¹⁸. 그러나 Pb에 의한 간독성에 대해서는 잘 알려져 있지 않을 뿐만 아니라 간 및 신독성에 대한 selenium의 효과는 아직 평가되지 못했고, 갑상선 기능에 대해서도 Pb과 selenium의 상호관계가 아직 미흡하여 본 실험에서는 기니피에 Pb과 selenium을 섭여한 후 주요 장기의 중량, 혈중호르몬, 생화학적 활성치 그리고 혈청과 몇몇 장기내 납함량을 측정하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험 및 약물급여 방법 : 본 연구에 사용한 실험동물은 Jackson Lab.(미국)으로부터 분양받아 전북대학교 수의과대학 실험동물 사육실에서 번식시킨 체중 200g 내외의 수컷 기니피(male hartley guinea pig) 45수를 대조군, 0.5% lead군(Pb 급여군) 및 0.5% lead+4ppm selenium 혼합군(Pb+Se 혼합 급여군) 모두 3군(table 1 참고)으로 분류하여 각각의 약물을 각 군의 사료에 첨가하여 8주간 자유롭게 섭취하도록 하였고, 실험기간중 사육실의 환경조건은 온도 $23\pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55\pm 10\%$ 를 유지하도록 하였다. Selenium(sodium selenite, Fluka)은 중류수에 녹인 400ppm의 원액을, 그리고 lead(lead acetate, Yakuri Pure Chemicals Co.)는 중류수에 회석한 20% 원액을 sprayer를 이용하여 selenium은 사료 Kg당 4mg(4ppm selenium), lead acetate는 사료 Kg당 5g(0.5% lead acetate)이 되도록 사료에 첨가한 후 건조하여(60°C , 24hr.) 급여하였다. 실험기간동안 사료(삼양사)는 모든 군에 자유롭게 섭취하도록 하였다.

실험방법

시료채취 및 각 기관 중량측정 : 8주 후 체중을 측정하고 두부 타격으로 치사시킨 다음, 복부 정중선을 절개하여 복대동맥으로부터 채혈하였다. 채혈후 심장, 간장, 신, 비장, 고환 및 갑상선을 적출하여 혈액을 제거한 다음, 중량을 측정하였다.

TSH(thyroid stimulating hormone)와 갑상선 호르몬(triiodothyronine, thyroxine) 측정 : 혈액은 상온에서 용고시킨 다음, 원심분리(1,500rpm)하여 혈청을 얻어 -65°C 에 보관한 후 48시간 이내에 TSH, T_3 및 T_4 를 측정하였다. TSH, T_3 (triiodothyronine) 및 T_4 (thyroxine)는 각각의 호

르몬 측정 kit(Roche, Swiss)를 사용하여 효소면역측정법(enzyme immunoassay)에 의하여 시료를 전처리 한 후 Cobas Core(Roche, Swiss)을 이용하여 측정하였다. 각각의 항목 측정을 위해 3~100μl의 혈청이 사용되었다.

혈청생화학적 검사 : 혈청을 얻은 즉시 automatic analyzer (Hitachi 7150)를 이용하여 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), γ-glutamyltranspeptidase(GGT), cholesterol(Tch), triglyceride(TG), glucose, creatinine, blood urea nitrogen(BUN), lactate dehydrogenase(LDH), total protein(TP), albumin 및 calcium (Ca^{2+})을 측정하였으며 각각의 항목 측정을 위해 3~10μl의 혈청이 사용되었다.

혈청 및 장기내 lead 함량 측정 : 2~3 g의 각 조직과 3ml의 혈청을 60~70°C의 incubator에서 24~48 시간동안 전조시킨 다음, 400~450°C의 회화로에서 24시간동안 회화시켰다. 회화한 고형분은 염산과 증류수를 1:1로 혼합한 액으로 용출한 후 여과하였다. Atomic absorbance spectrophotometry(AA, Sun II Lab.)를 이용하여 미리 lead 표준용액으로 표준곡선을 정한 다음, 용출한 검액에서 납함량을 측정하여 각 장기의 중량 g당 또는 혈청은 ml당 Pb의 함량을 μg 단위로 나타내었다(Table 4). 각군에서 얻어진 실험성적은 nonpaired Student's *t*-test로 유의성을 검정하였다.

결 과

체중 및 장기 중량에 미치는 lead(Pb)과 selenium (Se)의 영향 : 각 약물을 급여하기 전에 대조군, Pb 급여군 및 Pb+Se 급여군의 체중은 각각 199 ± 6.3 , 200 ± 11.2 및 201 ± 9.8 g이었다. 각 약물을 8주간 급여후 체중은 각각 422.6 ± 9.3 , 422.1 ± 20.1 및 428 ± 11.8 로 비슷한 체중 증가를 보여 체중에 대한 영향은 없었다. 또한 Pb 급여군에서 심장, 간 및 신장의 중량은 대조군에 비하여 약간 높았고 체중 Kg당 이들 중량비도 약간 높았으나 유의성은 없었다. 역시 Pb+Se 급여군에서도 심장, 간 및 신장 중량이 대조군에 비해 약간 높은 경향이었으나 Pb 급여군에 비해서는 차이가 없어 이들 중량에 대한 Se의 방어효과는 나타나지 않았다. 비장과 고환은 대조군에 비하여 Pb 급여군에서 유의성 있게 높았고 체중 Kg당 이들 중량비도 커졌다. 그러나 Pb군에 비해서 Pb+Se 혼합 급여군의 중량은 약간 낮아진 경향이었을 뿐 유의성은 없었다. 또한 갑

상선 중량에는 Pb 및 Se 단독 또는 혼합 급여로 영향을 미치지 않았다(Table 1).

TSH와 갑상선 호르몬에 미치는 Pb와 Se의 영향 : 대조군에서 혈청내 TSH 농도는 0.26 ± 0.02 mIU/l였으나 Pb 급여군에서는 0.63 ± 0.07 로 대조군에 비해서 고도로 유의성 있게 높은 치를 보였다. 또한 Pb+Se 혼합 급여군에서는 2.57 ± 0.27 로 대조군이나 Pb 급여군에 비하여 현저하게 높은 치를 나타내었다. T_3 및 T_4 치는 대조군에서 각각 0.73 ± 0.01 및 40.15 ± 0.88 ng/ml이었으나 Pb 급여군에서는 0.60 ± 0.02 및 34.16 ± 1.07 로 대조군에 비해 유의성 있게 낮은 치를 보였다. 그리고 Pb+Se 혼합 급여군에서는 T_3 및 T_4 치가 각각 0.52 ± 0.01 및 28.75 ± 0.50 으로 대조군에 비해 현저하게 낮았을 뿐만 아니라 Pb 급여군에 비해서도 고도의 유의성 있는 낮은 치를 나타냈다(Table 2).

혈청내 생화학적 활성도에 미치는 Pb와 Se의 영향 : Pb 급여군의 혈청내 AST, ALT 및 GGT는 대조군에 비하여 각각 유의성 있게 낮았고, Pb+Se 혼합 급여군에서 이를 검사하는 대조군에 비해서 높았으나 Pb 급여군에 비해서는 다소 낮은 경향으로 유의성은 없었다. Pb 급여군의 혈청내 ALP는 대조군에 비하여 유의성 있게 낮았고 Pb+Se 혼합 급여군에서는 대조군에 비하여 현저히 낮았으나 Pb 급여군에 비해서 더욱 낮은 수치를 보였다. 그리고 모든 군에서 혈청내 Tch, glucose, BUN, TP 및 albumine치는 차이를 나타내지 않았다. Pb 급여군에서 혈청내 TG치는 대조군에 비해 낮은 수치를 보였고, Pb+Se 혼합 급여군에서 TG치는 대조군 또는 Pb 급여군에 비하여 더욱 낮은 수치를 보였다. Pb 급여군에서 혈청내 creatinine치는 대조군에 비하여 고도로 유의성 있게 높은 수치를 보였고 Pb+Se 혼합 급여군에서는 creatinine치가 더욱 높은 수치를 보였다. Pb 급여군에서 LDH치는 대조군에 비해 높은 수치를 보였고 Pb에 Se 혼합 급여군에서는 Pb군에 비하여 낮은 수치를 보였으나 각각 유의성은 없었다. 그리고 Pb 급여군에서 혈청내 Ca 농도는 대조군에 비하여 고도로 유의성 있게 낮은 수치를 보였고 Pb에 Se 혼합 급여로 약간 높은 수치를 보였으나 Pb 급여군에 비하여 유의성은 없었다. 이로써 Pb 급여로 혈청내 AST, ALT, ALP, GGT, creatinine 및 Ca^{2+} 농도가 대조군에 비하여 유의성 있게 높거나 낮은 수치를 나타냈으나 Se 혼합급여로 유의성 있는 방어효과를 나타내지 않았고, 단지 AST, ALT, LDH 및 Ca^{2+} 수치에 있어서 Se에 의해 경미한 방어효과를 나타내었다(Table 3).

장기와 혈청내 lead 함량 : Pb 급여군의 신장, 간, 비장, 정소 및 뇌내 Pb 함량을 측정한 결과 각 장기내 Pb 함량은 대조군에 비하여 최소 약 4배에서 최대 약 10배까지 높았다. Pb와 Se를 급여한 군에서 신장과 비장에서 Pb 함량은 Pb 급여군과 비슷하였으나 간과 정소에서는 Pb 급

여군에 비해 유의성 있게 높았고 뇌에서도 낮은 경향을 보여 이들 장기에서는 Se에 의해 Pb의 축적이 억제되었음을 보였다. 혈청내 Pb 농도 역시 Pb 급여로 대조군에 비해 현저히 증가하였으나 Se에 의해 방어효과가 나타나지 않았다(Table 4).

Table 1. Assessment of final body and organ weights in lead and selenium-fed guinea pigs

	Control(14)	0.5% Lead(15)	0.5% Lead+ 4ppm Selenium(15)
Body wt,g	422.6±9.3	422.1±20.1	428.9±11.8
Heart Wt,g	1.37±0.04	1.78±0.11 ^{**}	1.82±0.10
Heart wt/body wt,g/Kg	3.24±0.08	4.22±0.18 ^{***}	4.23±0.21
Liver wt,g	11.36±0.36	12.48±0.63	12.00±0.41
Liver wt/body wt,g/Kg	26.99±0.91	29.83±0.81 [*]	28.04±0.80
Kidney wt,g	3.47±0.09	4.27±0.14 ^{***}	4.33±0.11
Kidney wt/body wt,g/kg	8.23±0.22	10.28±0.36 ^{***}	10.16±0.24
Spleen wt,g	0.67±0.33	2.04±0.21 ^{***}	1.85±0.23
Spleen wt/body wt,g/Kg	1.61±0.09	4.65±0.54 ^{***}	4.33±0.56
Thyroid wt,g	0.08±0.0	0.08±0.0	0.08±0.0
Thyroid wt/body wt,g/Kg	0.20±0.01	0.20±0.01	0.19±0.01
Testis wt,g	1.49±0.21	2.34±0.30 [*]	1.83±0.26
Testis wt/body wt,g/Kg	3.29±0.38	4.90±0.51 [*]	4.20±0.47

Values are expressed as mean ± SEM.

Number of animals in parentheses.

Significantly different from control group; ^{***}p < 0.001, ^{**}p < 0.005, ^{*}p < 0.05.

Table 2. Effects of lead and selenium on serum thyroid hormones and TSH in the guinea pigs

	Control(14)	0.5% Lead(15)	0.5% Lead+ 4ppm Selenium(15)
TSH(mIU/l)	0.26±0.02	0.63±0.07 ^{*** a}	2.57±0.27 ^{** b}
Triiodothyronine(ng/ml)	0.73±0.01	0.60±0.02 ^{*** a}	0.52±0.01 ^{* b}
Thyroxine(ng/ml)	40.15±0.88	34.16±1.07 ^{*** a}	28.75±0.50 ^{** b}

Values are expressed as mean ± SEM.

Number of animals in parentheses.

^a Significantly different from control group; ^{***}p < 0.001

^b Significantly different from the group fed lead; ^{**}p < 0.001, ^{*}p < 0.05.

Table 3. Effects of lead and selenium on serum enzyme activities and specific biochemical function in lead and selenium-fed guinea pigs

	Control(14)	0.5% Lead(15)	0.5% Lead+4ppm Selenium(15)
AST(U/l)	54.93±1.93	103.07±15.00 ^{** a}	85.53±11.64
ALT(U/l)	43.86±1.07	62.40±6.16 ^{* a}	57.00±6.09
ALP(U/l)	298.14±11.65	237.13±15.64 ^{** a}	222.67±20.68
GGT(U/l)	16.21±0.53	20.20±1.02 ^{** a}	19.47±0.67
Cholesterol(mg/dl)	48.57±3.54	50.53±4.51	48.20±2.19
Triglyceride(mg/dl)	114.00±20.45	74.13±7.70	53.87±3.39 ^b
Glucose(mg/dl)	120.71±4.36	122.47±4.51	123.67±3.67
Creatinine(mg/dl)	0.59±0.02	0.73±0.03 ^{*** a}	0.79±0.03
BUN(mg/dl)	23.06±0.82	25.10±1.05	24.94±0.84
LDH(U/l)	419.36±17.87	478.60±44.06	444.40±70.67
Total protein(g/dl)	4.65±0.06	4.77±0.08	4.77±0.03
Albumine(g/dl)	3.13±0.04	3.22±0.05	3.17±0.03
Serum Ca ²⁺ (mg/dl)	10.12±0.17	8.74±0.16 ^{** a}	9.18±0.15

Results are means ± SEM for the number of animals in parentheses.

^a Significantly different from control group; ^{** p < 0.001, ** p < 0.005, * p < 0.01.}

^b Significantly different from the group fed lead; ^b p < 0.005

Table 4. Assessment of lead concentration in organs and serum of lead and selenium-fed guinea pigs

	Control	Lead	0.5% Lead+4ppm Selenium(15)
Kidney (μg/g)	20.04 ± 0.97 (7)	59.19 ± 3.87 ^{**} (7) ^a	58.96 ± 4.29 (9)
Liver (μg/g)	17.11 ± 2.46 (8)	115.66 ± 13.44 ^{***} (10) ^a	76.45 ± 4.23* (10) ^b
Spleen (μg/g)	21.16 ± 1.80 (7)	62.22 ± 5.24 ^{**} (7) ^a	66.38 ± 4.73 (9)
Testis (μg/g)	17.27 ± 3.00 (8)	54.17 ± 9.52 ^{**} (8) ^a	29.81 ± 3.81* (8) ^b
Brain (μg/g)	4.14 ± 0.78 (8)	46.87 ± 5.48 ^{***} (9) ^a	35.70 ± 3.67 (9)
Serum (μg/ml)	3.60 ± 0.71 (12)	44.00 ± 8.56 ^{***} (12) ^a	40.69 ± 4.96 (12)

Results are means ± SEM for the number of animals in parentheses.

^a Significantly different from control group; ^{** p < 0.001, *** p < 0.005}

^b Significantly different from the group fed lead; ^b p < 0.05.

고 칠

최근 Groten 등¹⁹은 cadmium의 체내 축적 또는 중독증과 Ca, P, Mg, Mn, Cu, Fe, Zn 및 Se와 같은 미량원소와의 상호관계를 관찰한 결과 Se를 제외한 대부분의 미량원소들은 Cd의 축적 또는 중독증에 대해서 방어효과가 있음을 보고한 반면, Whanger¹⁵에 의하면 cadmium, mercury, thallium 및 silver과 같은 중금속에 의한 중독증이 Se에 의해서 억제되는데 Pb 중독증에 대해서 만큼은 Se보다 vitamin E가 더 효과적이라고 하였다. 그러나 Se는 Pb 중독증에 대해서 방어효과가 있다는 보고는 많다^{15,20}. 특히 Se는 간의 glutathione peroxidase(GSH-Px) 활성도를

자극하여 지질 과산화에 의한 세포손상을 억제하기 때문에 alcohol과 같은 지질 과산화 물질에 의한 간 독성효과를 억제한다¹³. 이렇게 Se는 간에서 GSH-Px를 활성화시키는 반면 Pb는 이에 대해 영향이 없고, Pb는 간이나 신장에서 non-protein sulfhydryl(NPSH)를 증가시키고 Se는 NPSH에 영향이 없어 Se에 의한 Pb 중독증에 대한 방어효과는 GSH-Px나 NPSH 대사에 영향을 미침으로 중재되지는 않는 것 같다고 하였다²¹. 이와같이 중금속 중독에 대한 Se의 방어기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나 여러 중금속에 의한 생체의 여러 부분에서의 중독증에 방어효과가 있음이 입증되었다. 독성물질에 의한 독성반응의 정도는 보통 체중 또는 중체율, 육안적 임상증상 및 병리학적 소견 등으로 판정할 수 있으므로 본 실험에서 각 군의

증체량, 각 장기의 중량 및 각 장기내 Pb의 함량을 비교 검토하였다. 본 실험의 결과에서 나타난 바와 같이 8주간 0.5% Pb를 급여한 기니픽은 대조군에 비해서 증체량에 차 이를 나타내지 않아 10주간 Pb를 급여한 흰쥐에서 증체량의 차이가 없었다는 결과¹¹와 일치하였으나 pekin ducklings¹⁸, 흰쥐²² 또는 닭²¹에서 성장을 또는 증체량이 Pb 급여로 감소되었다는 결과와는 일치하지 않았다. 역시 Pb에 대한 Se 역시 증체량에 차이를 보이지 않았다. 그러나 닭에서 Se 결핍 사료와 Se 공급군에 Pb 급여로 성장이 억제되었다²¹.

장기간 Pb 급여로 난소, 갑상선, 부신 및 시상하부와 같은 내분비계의 형태학적 변동은 이를 호르몬 변동과 관련이 없다고 한다²³. 이 실험에서는 각 기관의 병리조직학적 변화는 관찰하지 않고 각 장기의 중량과 장기내 Pb의 함량을 측정하여 Pb에 의한 독성과 Se의 효과를 관찰한 결과 다음과 같았다. Pb를 급여한 흰쥐의 비장의 중량이 증가하였다는 이전 보고처럼 본 실험에서도 증가하였으나 비장과 정소에 대한 Pb 독성의 지표가 될만한 검사는 하지 못했다. 단지 비장과 정소내 Pb의 함량을 보면 Pb 급여로 현저한 Pb 증가를 보였다. 따라서 Pb에 노출될 경우 정소에 직·간접적으로 영향을 미쳐 정자형성을 억제할 수 있다는 많은 보고^{6,7,24}를 증거로 미뤄볼 때 본 실험에서 남에 의해서 고도의 유의성 있는 이를 증량과 Pb 함량증가는 중독효과가 있음을 암시한다고 할 수 있다. 실제로 As-senato 등⁶은 시멘트를 다루는 사람에서보다 축전지를 취급하는 사람에서 정액내 Pb 농도가 높음을 보고하여 Pb에 의한 생식선의 기능저하가 일어날 수 있음을 보였다. 또한 본 실험에서 Pb의 정소 중독에 대한 Se의 효과를 관찰한 결과 Pb에 의해 증가된 정소의 중량이 Se의 혼합급여로 약간 감소된 경향으로 나타났고 Pb 함량도 Pb 급여군에 비해 현저히 낮아져 Se의 방어효과가 있음을 알 수 있었다. 중요한 것은 정자형성에 Se를 필요로 하며²⁵ selenoprotein은 정자 운동성에 필요하다는 것이다²⁶. 남에 노출될 경우 여러 호르몬 변동이 일어날 수 있을 뿐만 아니라 혈장내 Se의 농도가 감소되거나¹² Se의 대사가 변동될 수 있다는 것이다¹⁷. 따라서 Pb이 직접적으로 정소에 작용하거나 Se 대사와 관련되어 간접적으로 영향을 미칠 수 있기 때문에 생식계에 대한 Pb와 Se의 상호관계는 더욱 연구되어야 할 분야로 생각된다.

실험군간의 중량 차이가 현저한 장기중 하나가 신장으로써 Pb 급여로 신장의 중량은 대조군에 비하여 현저히

증가하였으며 Se 혼합급여로 중량에 대해서는 방어효과가 없었다. 그리고 신기능의 지표가 될만한 생화학적 검사에서 BUN은 각군에서 차이를 보이지 않았으나 혈청내 creatinine과 LDH가 Pb 급여군에서 현저히 증가하였고 단지 LDH만은 Se 혼합급여군에서 약간 낮아진 결과를 보였다. 결과적으로 Pb는 신기능에 현저한 영향을 미치는 반면 Se의 방어효과는 관찰할 수 없었다. 비록 축전지 공장에서 일하는 사람들에서 뇨 또는 혈중 albumin과 creatinine 등의 결과치를 측정하여 신기능과 Pb 중독과의 관련을 보고와²⁷ 실험동물에 Pb 급여로 신장의 중량이 증가하였다는 보고들^{11,22,29}은 있으나 신기능을 종합적으로 평가하지는 못했다. 이와같이 신기능의 지표가 되는 상기 생화학적 검사치로 전반적인 신기능을 판정하기란 어렵다. 그러나 많은 이전 연구보고와 본 실험에서 신장조직내 Pb 함량이 증가하였음을 고려할 때 Pb은 신독성을 일으킬 수 있고 Se의 방어효과는 여러 측면에서 비교 검토되어야 할 것이다.

Pb에 의한 간독성에 대해서는 비교적 잘 알려져 있지 않았다^{1,11,29}. 비장, 정소 및 신장에서처럼 간의 중량이 Pb 급여군에서 증가되었고, Se의 혼합급여군에서 다소 감소된 경향을 나타냈을 뿐만 아니라 간기능의 대표적 지표가 되는 AST와 ALT가 Pb에 의해 현저히 증가하였고 GGT 역시 증가하여 Pb에 의한 간독성 효과를 나타냈다. 그리고 유의성은 없었으나 Se의 혼합 급여군에서 AST, ALT 및 GGT치가 Pb 급여군에 비해 감소된 경향을 보여 Se의 방어효과가 있음을 암시하였다. 또한 기타의 생화학적 검사치는 각군에서 차이를 나타내지 않았고 단지 TG와 Ca²⁺치가 Pb에 의해 차이를 보였고 이 효과가 Se에 의해 억제되어 Se의 방어효과가 있음이 관찰되었다. 그러나 Mahaffey 등¹¹에 의하면 Pb를 흰쥐에 급여한 결과 대조군에 비해 혈장내 Ca²⁺ 농도는 차이가 없고, 혈장 단백, 혈장 albumin 및 혈장내 Pb 농도의 차이를 보였으며 Fe가 결핍되면 이러한 Pb 중독효과가 강화된다고 하여 Pb 중독시 Fe의 중요성을 강조하였고, 아울러 Pb 중독 정도가 생체내외의 여러 요인에 의해서 결정될 수 있음을 보고하였다. 그러나 이전 연구들은 Pb 중독시 이러한 생화학적 검사치와 Se의 급여효과를 함께 제시하지는 못했다. 따라서 본 실험은 Pb에 의한 간독성 효과를 일반 생화학적 검사치와 장기내 Pb의 농도를 관찰한 결과에 중요성이 있다. 병리조직학적 소견은 없으나 본 실험결과로 볼 때 Pb에 의한 간독성 효과로 생화학적 검사치가 현저히 변동될 수 있으

며, 이들중 몇몇 변동과 간장내 Pb 축적이 Se에 의해서 억제됨이 나타났으나 그 정확한 기전은 모른다.

Pb는 생체의 건강을 위협하는 대표적인 중독물질로 조혈계, 신경계 및 내분비계에 대한 독성효과가 대표적이다^{12,29}. 즉, 이들 장기에 축적되어 세포막 손상을 일으키거나 세포의 산화환원과정에 장해를 일으켜 그 독성효과를 발휘한다³⁰. 특히 Pb는 내분비계인 난소, 정소, 갑상선 및 hypothalamus-pituitary axis 장해로 이들에 의해 조절되는 호르몬을 변동시킬 수 있다²³. Pb에 노출된 사람이나 실험동물에서 FSH, LH, TSH와 신경 전달물질이 변동됨을 관찰하여 그 주요 독성 표적이 hypothalamus-pituitary axis로 추정하였다^{12,29}. 1969년 Sandstead 등¹⁰이 Pb에 중독된 사람에서 갑상선 기능의 변동을 보고한 이래 갑상선 기능에 대한 Pb의 독성효과는 비교적 많은 연구보고에 의해 지적되었다^{11,12,30,31}. 즉, 갑상선 기능저하증이 직업적으로 Pb에 노출된 사람에서 일어나 Pb는 이 기능에 억제적 영향을 미칠 수 있음을 언급하였고³⁰, Pb를 급여한 실험 동물에서도 T₃ 및 T₄가 변동되고^{12,18,28-31} 갑상선의 중량이 증가되었다고 한다^{18,31}. 그러나 연구보고에 따라 갑상선 호르몬 변동에 대해 상반된 견해가 있다. 즉, Pb에 중독된 사람에서는 T₃ 및 T₄가 증가¹²된 반면 pekin ducklings에서는 감소되었고^{18,31} 본 실험에서도 Pb에 의해 갑상선 호르몬은 낮아져 Pb는 갑상선 기능을 억제하는 독성물질이라고 할 수 있다. 추가적으로 본 실험에서 혈중 ALP가 Pb 급여로 낮아졌음은 갑상선 기능의 저하를 의미한다고 할 수 있다. 이와같이 Pb에 의하여 갑상선 기능이 변동될 수 있는 기전으로는 다음과 같다. 첫째, Pb는 사람과 실험동물에서 갑상선에 의한 ¹²⁵I uptake를 변동시키거나^{18,31,32} 갑상선 중량을 변동시키는 직접적인 작용^{18,31}에 의하거나 둘째, hypothalamus-pituitary axis 장해로 인한 TSH의 변동에 의하거나^{12,29} 셋째, 생체내 효소계의 변동에 의한 간접적인 영향을 들 수 있다. 즉, Pb에 의해서 5'-deiodinase의 장해로 갑상선 호르몬 대사가 변동¹²될 수 있는데 이 효소활성이 억제되면 T₄가 T₃로의 전환이 억제됨으로 T₄치가 증가되는데 실제 Pb에 의해서 T₄ 또는 free T₄치의 증가를 보였다^{33,34}. 따라서 이러한 결과는 이 기전의 관련 가능성을 설명할 수 있으나, 본 실험결과와 pekin ducklings¹⁸에서는 Pb에 의해 T₃ 및 T₄가 모두 감소했음으로 이 기전에 의한 갑상선 기능저하라고는 할 수 없다. 넷째, 체내 Pb에 의한 미량원소의 변동으로 갑상선 기능의 변동이다. 즉, Pb 노출로 혈중 Se 농도가 감소되고 Se의 대사가 장해를 받아 호르몬 분비에 간접적으로

영향을 준다고 한다¹². 그러나 본 실험에서는 Pb에 의해 TSH는 증가, T₃, T₄ 및 ALP치는 감소하였으므로 갑상선 기능저하는 hypothalamus-pituitary axis 장해 결과라고 하기보다는 아마도 갑상선에 직접적인 독성효과로 혈중 갑상선 호르몬을 감소시킨 것으로 사료된다. 또한 Se는 Pb중독에 대해서 방어효과가 있음을 보였지만¹⁸ 본 실험에서는 Se와 Pb의 혼합급여로도 TSH치는 더욱 증가하였고 고도의 유의성 있는 갑상선 호르몬의 감소치가 나타났음은 Pb의 Se 대사장해를 일으켜 이 기능을 저하시킨 결과라고 할 수 없다.

끝으로 본 실험결과에 의하면 Pb는 갑상선, 간, 신장 및 정소 등 여러 장기에 작용하여 독작용을 유발시킬 수 있으며, Se는 Pb의 몇몇 독작용 및 체내 축적에 대해 방어효과가 있음을 알 수 있었다.

결 론

기니피에서 lead(Pb)의 독성효과와 이에 대한 selenium (Se)의 방어효과를 알아보기 위하여 체중 200g 내외의 수컷 기니피 45수를 대조군, 0.5% Pb 급여군 및 0.5% Pb와 4ppm Se 혼합 급여군 모두 3군으로 분류하여 8주간 상기 약물을 사료에 섞어 급여하였다. 8주후 체중, 장기의 중량, TSH, 갑상선 호르몬(T₃, T₄), 혈중효소 활성도, 일반 생화학적 검사치인 γ -glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, triglyceride, creatinine, Ca²⁺ 및 혈청과 장기내 Pb 농도 등을 측정하여 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체중 및 각 장기의 중량변화에 있어서 Pb 급여군 및 Pb와 Se 혼합급여군은 8주후 대조군과 비슷한 양상의 체중증가를 보였으며, Pb 급여군의 심장, 간 및 신장의 중량은 대조군에 비하여 약간 높았으나 유의성은 없었고, Pb와 Se 혼합급여군의 심장, 간 및 신장의 중량은 대조군에 비하여 약간 높은 경향이 있었으나, Pb 급여군에 비하여 차이가 없었다. 비장과 정소의 중량은 대조군에 비하여 Pb 급여군에서 유의성 있는 증가를 보였다.

2. TSH와 갑상선 호르몬 변화를 관찰한 바, 혈청내 TSH 변화는 Pb 급여군에서 대조군에 비하여 고도의 유의성 있는 증가를 나타냈으며, Pb와 Se의 혼합급여군에서는 TSH치는 대조군과 유사한 정도를 나타냈다. 갑상선 호르몬(T₃, T₄) 변화에 있어서 Pb 급여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 보였으며, Pb와 Se 혼합 급여군은 대

조군에 비해 현저히 낮았을 뿐만 아니라 Pb 급여군에 비해서도 고도의 유의성 있는 낮은 치를 보였다.

3. 혈청내 효소 및 생화학적 활성도를 측정한 결과 Pb 급여군에서 혈청내 AST, ALT, ALP, GGT, creatinine 및 Ca^{2+} 농도가 대조군에 비하여 유의성 있게 높거나 낮았고, Pb와 Se의 혼합급여로 유의성 있는 억제효과를 나타내지는 않았으나 AST, ALT, LDH 및 Ca^{2+} 의 수치에 대해서는 Se의 혼합급여로 경미한 방어효과를 나타냈다.

4. 혈청내와 각 장기내 Pb 함량을 측정한 결과, Pb 급여군은 대조군에 비하여 최소 4배에서 10배까지 높게 나타났다. 특히 Pb 급여군은 간과 정소에서 유의성 있게 높았으며, 이러한 효과가 Se의 혼합급여로 Pb의 축적이 억제되었음을 보였다.

이상의 결과를 종합할 때 기니피에 Pb의 급여는 여러 실질장기에 독성과 축적작용을 유발하였으며, Se은 Pb의 급여에 의해 유발되는 몇몇 실질장기의 독성 및 축적작용을 억제함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Osweiler GD, Carson TL, Buck WB, et al. Lead. In: *Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology*. 3rd ed. Iowa: KH Publishing Co, 107-120, 1985.
2. Huseman CA, Varma MM, Angle CR. Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children. *Pediatrics*, 90: 186-189, 1992.
3. Piomelli S. Lead poisoning. In: Nathan DG and Oski FA, ed, *Hematology of infancy and childhood*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 389-412, 1987.
4. Ballantyne B, Marror T, Turner P. Neurotoxicology. In: *General and Applied Toxicology*. New York: Stockton Press, 469-487, 1993.
5. Ballantyne B, Marror T, Turner P. Neonatal toxicology In: *General and Applied Toxicology*. New York: Stockton Press, 1047-1668, 1993.
6. Assenato G, Paci C, Baser ME, et al. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health*, 41: 387-390, 1986.
7. Cullen MR, Kayne RD, Robins JM. Endocrine and reproductive dysfunction in man associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch Environ Health*, 39: 431-440, 1984.
8. Fowler BA, Kimmel CA, Woods JS, et al. Chronic low level lead toxicity in the rat. An integrated assessment of long term toxicity with special reference to the kidney. *Toxicol Appl Pharmacol*, 56: 59-77, 1980.
9. Sokol RC. Hormonal effects of lead acetate in the male rat: mechanism of action. *Biol Reprod*, 37: 1135-1138, 1987.
10. Sandstead HH, Stant EG, Bertram Brill A, et al. Lead intoxication and the thyroid, *Intern Med*, 123: 632-635, 1969.
11. Mahaffey Six K, Goyer RA. The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J Lab Clin Med*, 79: 128-136, 1972.
12. Gustafson A, Hedner P, Schutz A, et al. Occupational lead exposure and pituitary function, *Int Arch Occup Environ Health*, 61: 277-281, 1989.
13. Combs GF Jr, Combs SB. The nutritional biochemistry of selenium. *Ann Rev Nutr*, 4: 257-290, 1984.
14. Ringstad J, Knutsen SF, Nilssen OR, et al. A Comparative study of serum selenium and vitamin E levels in a population of male risk drinkers and abstainers. A population-based matched-pair study. *Biol Trace Elem Res*, 36: 65-71, 1993.
15. Whanger PD. Selenium in the treatment of heavy metal poisoning and chemical carcinogenesis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 6: 209-221, 1992.
16. Webster WS. Cadmium-induced fetal growth retardation in mice and the effects of dietary supplements of zinc, copper, iron and selenium. *J Nutr*, 109: 1646-1651, 1979.
17. Gustafson A, Schutz A, Andersson P, et al. Small effect on plasma selenium by occupational lead exposure. *Sci Tot Environ*, 66: 39-43, 1987.
18. Goldman M, Dillon RD. Interaction of selenium and lead on several aspects of thyroid function in pekin ducklings. *Res Com Chem Pathol Pharmacol*, 37: 487-490, 1982.

19. Groten JP, Sinkeldam EJ, Muys T, et al. Interaction of dietary Ca, P, Mg, Mn, Cu, Fe, Zn and Se with the accumulation and oral toxicity of cadmium in rats. *Food Chem Toxicol*, 29 : 249-258, 1991.
20. Cerklewski FL, Forbes RM. Influence of dietary selenium on lead toxicity in rat. *J Nutr*, 106 : 778-783, 1976.
21. McGowan C, Donaldson WE. Lead effects in the chick during selenium deficiency. *Com Biochem Physiol C*, 88: 23-25, 1987.
22. Vyskocil A, Fiala Z, Tejnorova I, et al. Stress reaction in developing rats exposed to 1% lead acetate. *Sbornik Vedeckych Praci Lekarske Fakulty Karlovy Univerzity V Hradci Kralove*, 34: 287-295(Abstract), 1991.
23. Vylegzhannina TA, Kuznetsova TE, Maneeva OA, et al. Morphofunctional characteristics of the ovaries, thyroid gland and adrenal glands in experimental lead acetate poisoning. *Meditina Truda ; Promyshlennaya Ekologiya*, 10: 6-8(Abstract), 1993.
24. Wildt K, Eliasson R, Berlin M. Effects of occupational exposure to lead on sperm and semen. In: Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR, ed. *Reproductive and developmental toxicity of metals*. New York: Plenum Publ Co, 279-300, 1983.
25. Wu SH, Oldfield JE, Muth OH, et al. Effect of selenium, vitamin E and antioxidants on testicular function in rats. *Biol Reprod*, 8: 625-629, 1973.
26. Wu SH, Oldfield JE, Shull LR, et al. Specific effect of selenium deficiency on rat sperm. *Biol Reprod*, 20: 793-798, 1979.
27. Gennart JP, Bernard A, Lauwers R. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 64: 49-57, 1992.
28. Vyskocil A, Fiala Z, Ettlerova E, et al. Influence of chronic lead exposure on hormone levels and organ weights in developing rats. *Sbornik Vedeckych Praci Lekarske Fakulty Karlovy Univerzity V Hradci Kralove*, 34: 275-285(Abstract), 1991.
29. Vyskocil A, Smejkalova J, Lacinova V. Dose-related stress reaction in male rats chronically exposed to lead acetate. *Sbornik Vedeckych Praci Lekarske Fakulty Karlovy Univerzity V Hradci Kralove*, 34: 393-401(Abstract), 1991.
30. Lasisz B, zdrojewicz Z, Marcinkowski Z. Effect of lead on thyroid function. *Wiadomosci Lekarskie*, 45: 116-119(Abstract), 1992.
31. Goldman M, Dillon RD, wilson RM. Thyroid function in pekin duckling as a consequence of erosion of ingested lead shot. *Toxicol APP pharmacol*, 40: 241-246, 1997.
32. Singh B, Dhawan D, Chand B, et al. Biokinetics of iodine-131 in rat thyroid following lead and lithium supplementation. *Biol Trace Elem Res*, 40: 287-293, 1994.
33. Tiwari I, Timm P, Rothe P. Lead poisoning and euthyroid hyperthyroxinaemia. *Lancet*, 29: 1508-1509, 1985.
34. Wagar G, Sakari WDO, Kurppa K, et al. Lead exposure and thyroid function. *Acta Endocr*, suppl 270: 109, 1985.