

납중독 흰쥐에서 뇌조직 부위별 Biogenic Amine 함량 변화*

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
한림대학교 의과대학 신경과교실**
최 경 규·이 병 철**

= Abstract =

Change of Biogenic Amine Contents in Lead Intoxicated Rat Brain

Kyung-Gyu Choi

Department of Internal Medicine, Ewha Women's University, College of Medicine

Byung-Chul Lee**

***Department of Neurology, Hallym University, College of Medicine*

Lead is an neurotoxic substance and its clinical effect on the central nervous system has been well known since several decades ago. As the development of industry becomes more rapid and widespread in the world, we can expect the amount of lead and its harmful effect on the human life would increase in the future. We think the behavioural effect of lead on the central nervous system might be the result of the change of the neurotransmitters in the central nervous system. We studied the change of neurotransmitter amount in the central nervous system of rats after lead intoxication. There was a significant neurotransmitter(catecholamine and 5-hydroxytryptamine) change after lead intoxication in our study.

서 론

납은 예로부터 인류문명의 발달에 있어서 없어서는 안 될 중요한 물질이었다. 그러나 한편으로 공업 및 산업 발달과 더불어 인간 생활의 주변 환경 곳곳에 산재해 있으면서 공해 및 환경 오염 물질의 하나로 인간의 건강을 위협하고 있다. 인간이 지금까지 지주 북반구에 쌓아 놓은 납의 양은 자연상태의 약 천 배가 넘으며¹⁾ 지금도 그 양은 매년 5%씩 증가하고 있다²⁾.

납 중독에 대한 우려는 이미 오래 전부터 구미 선진국가에서 제기되어 왔으며³⁻⁷⁾ 국내에서도 1986년 노동부가 실시한 직업병 신고에서 직업병환자 828명중 135명이 납 중독 환자였고 동년 11월 전국 34개 납 취급업체를 대상으로 실시한 작업환경 측정 및 근로자 검진에서 대상 2516명중 15%에 달하는 299명이 납중독 증상 유소견자로 밝혀져 증상이 나타나지 않은 예까지 감안 할 때 국내에서도 납에 의한 피해는 매우 심각하다. 납이 인체에 미치는 영향은 매우 다양하여 중추신경계 뿐만 아니라 말초신경계, 혈액계, 위장관계, 내분비계, 골관절계에 기능 장애를 유발시키며, 심장, 신장

*본 연구는 1989년도 이화여자대학교 교수연구기금의 연구비로 이루어졌음.

및 간장에도 지장을 준다⁸⁾⁹⁾. 납중독에 의한 중추신경계의 영향으로, 짧은 기간동안 많은 양에 폭로되었을 때 나타나는 오심과 구토, 복통, 빈혈, 심한 경우 경련과 혼수 및 뇌부종을 특징으로하는 급성 뇌병증은 이미 오래전부터 알려져 왔으나 근래에 들어서 환경 오염 및 산업 공해에 대한 관심의 고조와 엄격한 공해 물질과 관리로 급성 중독의 예들은 점차 감소하는 추세이며 과거 20년간에는 증례보고 조차도 드문 편이다. 그러나 여전히 우리 생활 주변 도처에 산재해 있는 저농도 납의 만성적 폭로로 인한 피해는 아직도 많을 것이며 또 지속적으로 나타날 것이다. 특히 만성 중독시에는 뚜렷한 신경독 증상없이 비특이적이고 잠재적인 중추신경계 기능장애를 나타내므로 발견이 쉽게 되지 않아 더욱 더 큰 문제로 남게 되었다. 저농도의 납에 장기간 폭로된 경우에는 뚜렷한 신체적 증상이나 신경학적 장애없이 정서 불안, 수면 장애, 행동 장애, 의욕 상실, 신경 과민, 기억력 감퇴 등과 같은 미묘하고 비특이적 증상을 보인다¹⁰⁻¹⁷⁾. 따라서 최근의 납중독에 대한 학문적 관심의 초점은 이러한 신경 행동학적 변화에 관한 연구이다. 만성 납중독과 신경 행동학적 변화의 관련성에 대해서는 여러 임상 연구에서 증명되었다. 즉 신경행동학적 장애로 인해 학습 부진을 보이는 학동들에서 혈액이나 소변 또는 치아의 상아질에서 납의 함량이 대조군에 비하여 증가되고 있었고¹⁵⁾¹⁸⁻²¹⁾ 혈중 납 농도가 높은 성인 근로자를 대상으로한 다양한 신경 정신 측정학적 검사 결과에서도 정상인군에 비해 유의한 차이가 있음이 밝혀졌다⁶⁾¹⁴⁻¹⁶⁾²²⁾, 또한 쥐나 원숭이와 같은 동물을 이용한 실험적 연구에서도 납을 투여하여 행동 과다²³⁻²⁶⁾, 또는 행동력 저조등의 신경행동학적 변화가 관찰되었다. 납이 잠재적 중추신경계 장애를 일으키는 정확한 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 중추신경계의 신경전달물질에 영향을 줄 것으로 생각되며 만성 납중독에서 보이는 신경행동학적 변화는 “최소 뇌기능 장애”(minimal brain dysfunction : 이하 MBD)의 증상과 비교적 일치한다²⁷⁻²⁹⁾. MBD의 신경 약리학적 기전은 중추신경계의 monoamine계 장애가 관여될 것으로 사료되는데³⁰⁾ MBD 환자에서는 amphetamine이나 methylphenidate와 같은 중추신경 자극제에 대한 반응이 정상인과 다르고

뚜렷한 증상의 호전을 보인다. 또한 납중독 실험 동물에서도 Amphetamine 투여 후 행동과다와 학습능력 장애가 호전된다²⁹⁾. 이러한 점을 미루어 볼때 납중독은 중추신경 biogenic amine계에 영향을 미칠 것으로 추측된다. 그러나 지금까지 이에 대한 실험적 연구는 숫적으로도 매우 제한되어 있으며 각각의 연구마다 실험동물의 연령, 납의 투여 방법 및 기간, 신경전달물질의 측정 방법이 서로 다르기 때문에 연구자에 따라 서로 상반된 결과도 많아 의견이 분분하다²⁴⁾²⁹⁾³¹⁾ 그리고 종래의 대부분 연구는 측정된 신경전달물질의 종류가 제한되어 있고 특이성이나 정확도가 높지 못한 측정방법을 이용하였으며, 뇌 조직 채취 부위의 수도 국한되어 있고 부분적으로만 이루어져 납이 중추신경계 신경전달물질에 미치는 영향에 대해서는 아직 확실한 정설이 없는 형편이다. 본 연구에서는 흰쥐에서 실험적 만성 납중독을 유도하여 뇌조직중 전두엽, 선조체, 해마, 시상, 시상하부 및 후질을 채취하여 부위별 catecholamine과 5-Hydroxytryptamine 및 그 대사물질을 동시에 측정하고 대조군과 비교분석하여 납이 중추신경 biogenic amine계에 일으키는 변화를 관찰하였다.

연구방법

실험실 환경에서 1주 이상 적응시킨 체중 100g~150g의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐에게 Meredith 등(1987)의 만성 납중독 흰쥐 model을 약간 변형하여 4개월간 0.18%의 초납산 용액을 식수로 자유롭게 섭취토록하여 납중독을 유도하였고 대조군으로는 보통의 식수를 섭취토록 하였다. 약 4개월 경과후 납중독군과 대조군 흰쥐의 뇌조직 채취를 위한 단두를 일과 중 오전 9~10시경 실시하였다. 체중을 측정된 후 실험동물의 긴장감과 마취제의 영향을 배제키 위해 마취없이 단번에 경부를 절단하여 뇌조직의 손상없이 개두하고 뇌전체를 적출하였다. 적출된 뇌는 Glowinski 및 Iversen(1966)의 방법을 약간 변형하여 얼음 위에서 뇌를 해부하여 전두피질, 선조체, 해마, 시상, 시상하부 및 후질의 부위별 뇌조직을 채취하였다(그림 1).

채취된 부위별 뇌조직은 biogenic amine 측정을 위해 Wagner등(1982)의 방법을 변형시켜 처리하

였으며 뇌조직 무게 mg당 20 μ l 이상의 0.25% disodium EDTA를 함유한 0.1M perchloric acid를 가지고 glass-glass homogenizer를 이용하여 균질화시킨 후 12,500g에서 15분간 원심 분리(Eppendorf centrifuge 5414, Brinkman, USA)하여 그 상층액을 채취하였다. 조직시료는 nitrocellulose membrane filter(pore size : 0.22 μ m, Bioanalytical System Inc, USA)로 여과한 후 여과액 중 10 μ l를 High Performance Liquid Chromatography(HPLC) system에 주입하여 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA), homovanillic acid(HVA)의 함량을 측정하였다. 한편, Norepinephrine(NE), Dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC) 및 Dopamine(DA)의 측정을 위해 상기 여과액 중 200 μ l를 취하여 3M Tris EDTA buffer(pH=8.6) 500 μ l와 12mg의 alumina(Al₂O₃)를 가지고 15분간 흔들어서 catecholamine을 alumina에 흡착시킨 다음 증류수로 세척하였다. 다시 수분을 완전히 제거한 후 0.1N HCl 60 μ l를 alumina에 가하여 흡착된 catecholamine을 추출한 후 이 중 10 μ l를 취하여 HPLC system에 주입하여 분리측정하였다. HPLC system에서 분리된 각각의 물질들은 Electrochemical detector로 검출하였고 각 물질의 peak 면적을 계산하였다.

본 실험에서 이용한 분석기기 및 분석조건, HPLC 시약과 약물은 다음과 같다.

* HPLC 분석기기 : High Performance Liquid Chromatography(Waters Associates, Models 441, USA)

* Column : Biophase ODS 5 μ m(250 \times 5mm) (Bioanalytical Systems Inc, USA)

* Mobile Phase : 5-HT과 5-HIAA 및 HVA 측정은 6.5% acetonitrile과 93.5% 0.15M monochloroacetic acid buffer(0.34mM sodium octyl sulfonate와 2mM disodium EDTA 함유)를 pH 2.8로 맞추고 유입속도는 1.2ml/min으로 하였다. NE과 DA 및 DOPAC측정은 5% acetonitrile, 95%, 0.15M monochloroacetic acid buffer(1.38 mM sodium octyl sulfonate와 2mM disodium EDTA 함유)를 pH 2.8로 맞추고 유입속도는 1.2ml/min으로 하였다.

* Detector : LC 4B/17 Electrochemical Detector with TL-5 glassy carbon working electrode(Bio-

analytical Systems Inc, USA).

* Applied Potential : 800mV vs Ag/AgCl.

* Controller Sensitivity : 1nA/V

Norepinephrine bitartrate(Sigman Chemical Co., USA)

4-Hydroxy-3-methoxy-phenylglycol hemipiperazine salt(Sigma Chemical Co., USA)

Dopamine HCl(Sigma Chemical Co., USA)

5-Hydroxy-indole-3-acetic acid(Sigma Chemical Co., USA)

Perchloric acid(Fisher Scientific Co., USA)

10 Octane sulfonic acid sodium salt(Sigma Chemical Co., USA)

Disodium ethylene-diamine tetra-acetate(Fisher Scientific Co., USA)

Monochloroacetic acid(Kanto Chemical Co., Inc., Japan)

Acetonitrile(Merck, West Germany)

Tris-hydroxymethyl-aminomethane(Sigma Chemical Co., USA)

각 물질의 측정수치는 평균 \pm 표준오차로 표시하였으며 통계학적 분석은 unpaired Student T-test로 검정하여 P값이 0.05이하인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

납에 장기간 노출된 군에서 경련이나 진전등과 같은 육안적으로 뚜렷한 신경학적 운동변화는 보이지 않았으나 대조군에 비하여 대체로 약간 부산한 행동양상이 관찰되었으며 단두시 측정된 체중의 평균치는 387.9 \pm 34.9g으로 대조군의 평균치 400 \pm 39.1g에 비해 유의한 차이는 없었다(Table 1). 납 중독과 대조군에서 뇌 부위별 biogenic amine의 함량은 Table 1과 같다.

1. 전두피질에서 Catecholamine 및 5-Hydroxytryptamine(5-HT)과 그 대사물질 함량의 변화 (Fig. 1)

전두피질에서 NE의 함량은 193.4 \pm 11.3ng/g tissue.으로 대조군에 비해 유의있는 증가를 보였고 (P<0.05), DA은 19.1 \pm 1.7ng/g tissue의 미량이 검

Table 1. 대조군과 납중독군에서 뇌조직 부위별 biogenic amine의 함량 변화

	Norepinephrine		Dopamine		5-hydroxytryptamine	
	Control	Lead	Control	Lead	Control	Lead
Fcx	123.0± 8.8 (20)	193.4± 11.3** (26)	27.8± 2.0 (16)	19.1± 1.7* (14)	678.2± 34.4 (11)	684.2± 24.9 (14)
Str	31.2± 2.8 (20)	28.9± 2.0 (26)	7267.3± 598.2 (14)	5254.6± 361.5* (12)	734.8± 34.0 (14)	742.8± 31.4 (12)
Hip	193.5± 8.0 (20)	208.2± 8.9 (24)	230.6± 12.3 (14)	291.2± 37.3 (12)	365.6± 29.7 (12)	341.8± 18.3 (14)
Tha	317.9± 12.4 (20)	299.5± 7.8 (26)	63.6± 9.1 (14)	56.5± 5.6 (18)	604.8± 40.9 (12)	640.1± 55.2 (15)
Hyp	678.3± 25.2 (20)	834.2± 42.1** (24)	157.0± 9.0 (16)	182.3± 11.2 (22)	922.5± 58.3 (14)	957.2± 43.9 (15)
Sn	178.1± 14.1 (12)	160.3± 11.1 (20)	271.2± 30.1 (10)	331.1± 30.7 (20)	1690.0± 125.1 (10)	1716.5± 86.2 (14)
	Homovanillic acid		3,4-dihydroxyphenylacetic acid		5-hydroxyindolacetic acid	
	Control	Lead	Control	Lead	Control	Lead
Fcx	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	332.0± 16.8 (11)	344.2± 16.1 (13)
Str	854.7± 66.2 (24)	771.0± 33.1 (12)	746.0± 82.3 (16)	732.7± 38.2 (14)	527.3± 27.0 (10)	500.2± 22.7 (14)
Hip	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	470.7± 34.2 (14)	409.2± 18.3 (24)
Tha	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	734.4± 32.7 (11)	653.5± 39.8 (15)
Hyp	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	744.9± 40.9 (10)	693.9± 32.9 (15)
Sn	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1127.8± 102.2 (11)	1200.8± 53.7 (14)

단위는 조직 g당 ng이며 값은 평균치±표준오차로 나타냄. ()안 숫자는 실험동물의 수를 나타냄. N.D.는 측정되지 않았음을 나타냄. Fcx : 전두피질, Str : 선조체, Hip : 해마, Tha : 시상, Hyp : 시상하부, Sn : 흑질 * : P<0.05, ** : P<0.01(unpaired Student-T test)

출되어 대조군에 비해 뚜렷한 감소를 보였으며(P<0.01), 5-HT는 684.2±24.9ng/g tissue이 검출되어 대조군에 비해 약간 증가하였으나 유의한 차이는 아니었다. HVA와 DOPAC은 검출되지 않았고 5-HIAA는 344.2±16.1ng/g tissue으로 대조군에 비해 유의한 차이는 보이지 않았다.

2. 선조체에서 Catecholamine 및 5-Hydroxytryptamine(5-HT)과 그 대사물질 함량의 변화 (Fig. 2)

NE의 함량은 28.9±2.0ng/g tissue으로 미량이 검출되었으나 대조군에 비해 유의한 차이는 없었고, DA의 검출량은 5254.6±361.5ng/g tissue으로 대조

군에 비해 뚜렷한 감소를 보였으며(P<0.01), 5-HT 함량은 742.8±31.4ng/g tissue으로 유의한 차이는 없었다. HVA과 DOPAC 및 5-HIAA는 각각 771.0±33.1ng/g tissue, 732.7±38.2ng/g tissue, 550.2±22.7 ng/g tissue으로 대조군에 비해 유의한 차이는 없었다.

3. 해마에서 Catecholamine 및 5-Hydroxytryptamine(5-HT)과 그 대사물질 함량의 변화(Fig. 3)

해마에서 측정된 NE과 DA 및 5-HT의 검출량은 각각 208.2±8.9ng/g tissue, 291.2±37.2ng/g tissue, 341.8±18.3ng/g tissue으로 대조군에 비해 유의한

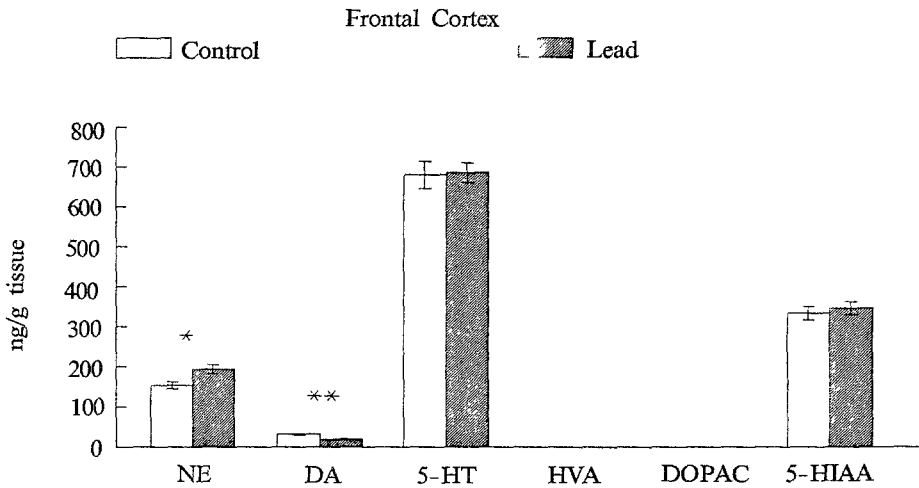


Fig. 1. 대조군과 납중독군에서 전두피질의 norepinephrine(NE), dopamine(DA), 5-hydroxytryptamine(5-HT), homovanillic acid(HVA), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)의 함량 비교. 수직선은 평균치에 대한 표준오차를 나타낸 것이다.
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

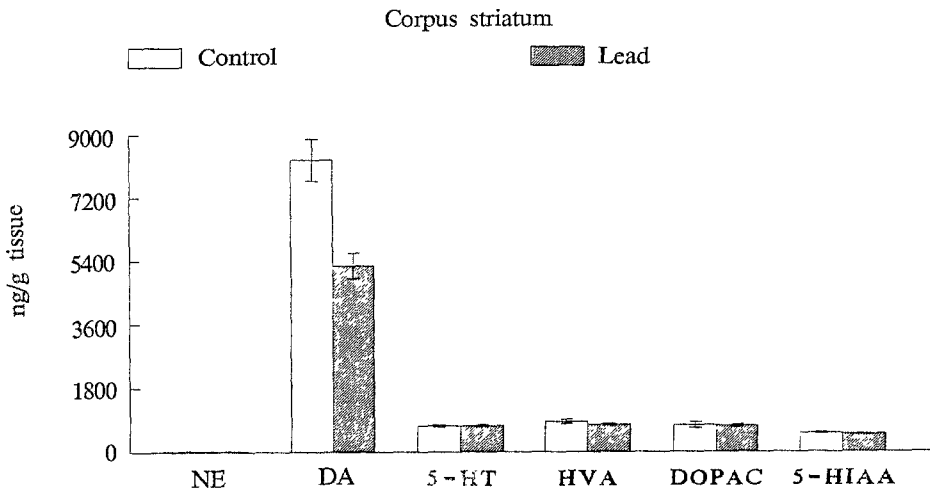


Fig. 2. 대조군과 납중독군에서 선조체의 norepinephrine(NE), dopamine(DA), 5-Hydroxytryptamine(5-HT), homovanillic acid(HVA), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-Hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)의 함량 비교. 수직선은 평균치에 대한 표준오차를 나타낸 것이다.
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

차이는 없었다. HVA와 DOPAC은 측정되지 않았으며, 5-HIAA는 $409.2 \pm 18.3 \text{ ng/g tissue}$ 으로 역시 유의한 차이는 보이지 않았다.

4. 시상에서 Catecholamine 및 5-Hydroxytryptamine(5-HT)과 그 대사물질 함량의 변화(Fig. 4)

NE의 함량은 $299.5 \pm 7.8 \text{ ng/g tissue}$, DA와 5-HT는 각각 $65.5 \pm 5.6 \text{ ng/g tissue}$ 과 $640.1 \pm 55.2 \text{ ng/g tissue}$

으로 대조군에 비해 유의있는 차이는 없었다. HVA와 DOPAC은 거의 측정되지 않았으며, 5-HIAA는 $673.5 \pm 39.8 \text{ ng/g tissue}$ 으로 역시 유의한 차이는 보이지 않았다.

5. 시상하부에서 Catecholamine 및 5-Hydroxytryptamine(5-HT)과 그 대사물질 함량의 변화(Fig. 5)

시상하부에서 검출된 NE의 함량은 834.2 ± 42.1

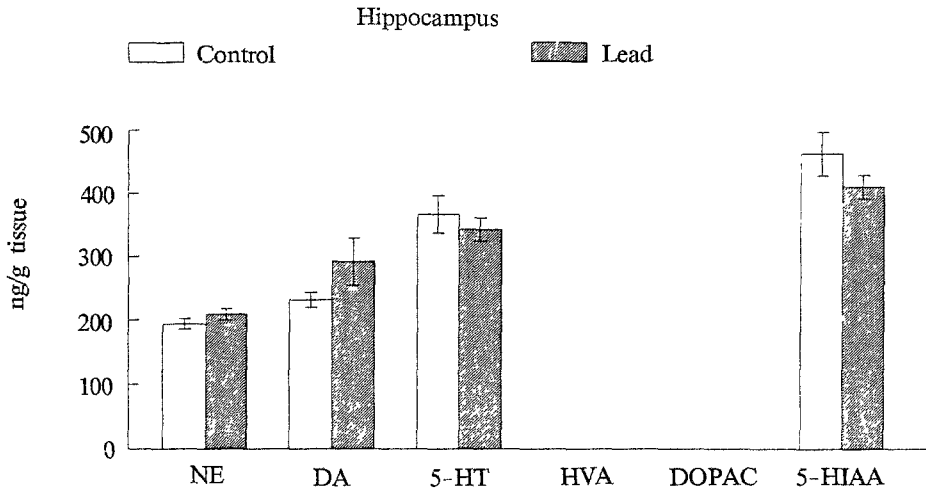


Fig. 3. 대조군과 납중독군에서 해마의 norepinephrine(NE), dopamine(DA), 5-hydroxytryptamine(5-HT), Homovanillic acid(HIVA), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)의 함량 비교. 수직선은 평균치에 대한 표준오차를 나타낸 것이다.
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

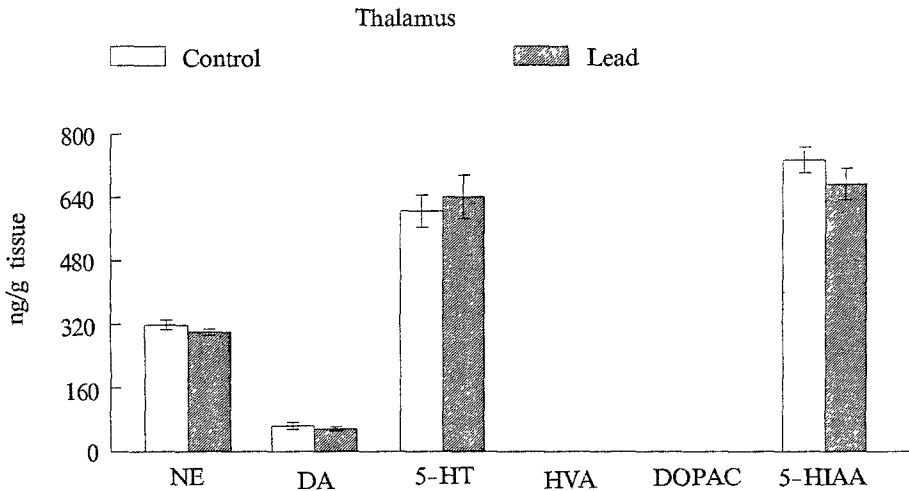


Fig. 4. 대조군과 납중독군에서 시상의 norepinephrine(NE, dopamine(DA), 5-hydroxytryptamine(5-HT), Homovanillic acid(HIVA), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)의 함량 비교. 수직선은 평균치에 대한 표준오차를 나타낸 것이다.
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

ng/g tissue으로 대조군에 비해 뚜렷한 증가를 보였으며($P < 0.01$), DA와 5-HT의 측정량은 182.3 ± 11.2 ng/g tissue과 957.2 ± 43.9 ng/g tissue으로 각각 대조군과 비교할 때 유의한 차이는 보이지 않았다. HVA와 DOPAC은 검출되지 않았고 5-HIAA는 693.7 ± 32.9 ng/g tissue으로 역시 뚜렷한 차이는 아니었다.

6. 흑질에서 Catecholamine 및 5-Hydroxytryptamine(5-HT)과 그 대사물질 함량의 변화(Fig 6)

흑질에서 검출된 NE과 DA 및 5-HT의 함량은 160.3 ± 11.1 ng/g tissue, 331.1 ± 30.7 ng/g tissue, 1716.5 ± 86.2 ng/g tissue으로 각각의 대조군과 비교할 때 의미있는 차이는 없었다. HVA와 DOPAC은 측정

Hyptohalamus

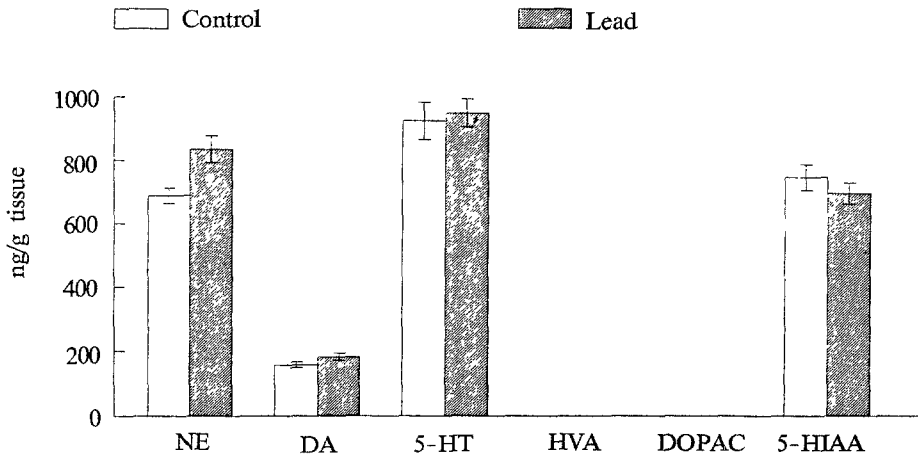


Fig. 5. 대조군과 납중독군에서 시상하부의 norepinephrine(NE), dopamine(DA), 5-Hydroxytryptamine(5-HT), Homovanillic acid(HVA), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)의 함량 비교. 수직선은 평균치에대한 표준오차를 나타낸 것이다.
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

Substantia nigra

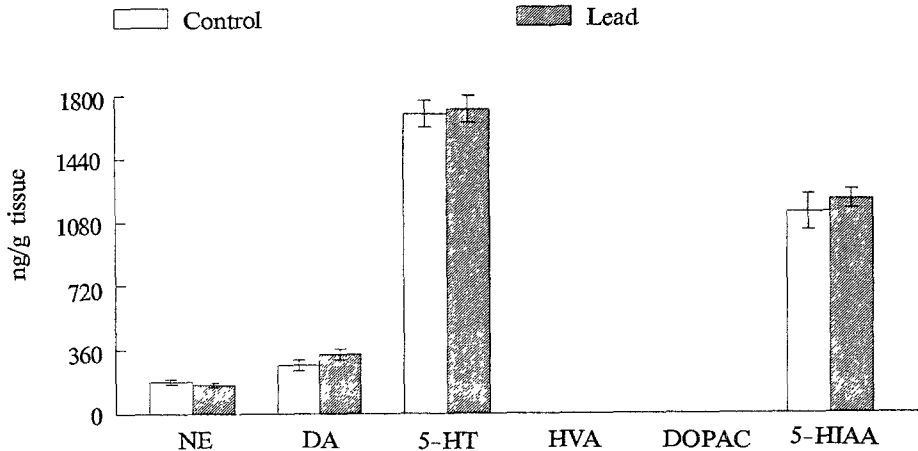


Fig. 6. 대조군과 납중독군에서 흑질의 norepinephrine(NE), dopamine(DA), 5-hydroxytryptamine(5-HT), homovanillic acid(HVA) ; 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)의 함량 비교. 수직선은 평균치에대한 표준오차를 나타낸 것이다.
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

되지 않았으며 5-HIAA는 1200.8 ± 53.7 ng/g tissue
으로 역시 유의한 차이는 보이지 않았다.

고찰

다량의 납중독에 의한 중증 뇌병증은 이미 잘
알려져 있으며, 환경오염 및 공해 물질에 대한 관

심의 고조로 최근에 와서는 비교적 드문 편이다.
그러나 뚜렷한 신경독 증상이 나타나지 않는 저
농도의 만성 납 중독에 대한 피해는 간과될 가능
성이 높아 더욱 우려되고 있다. 과거 임상 연구나
실험적 연구를 통하여 볼 때 만성 납중독시 나타
나는 잠재적인 중추신경계 기능장애는 MBD의 특
징인 행동 장애와 지능 저하로 알려져 있다³⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾

20)25)32)33). 납중독에서 신경행동학적 장애를 일으키는 정확한 기전을 밝히는데 있어서 가장 근본적인 것은 중추신경계에서의 신경화학적 변화에 대한 연구이며, 이는 납중독에서의 조직학적 변화 및 다른 신경독효과(neurotoxicity)보다 가장 먼저 진행되는 변화이기 때문이다. 1976년 Silbergeld와 Chisolm은 행동 과다와 주의 산만으로 학습 장애를 보이는 납중독 학동들의 소변에서 DA의 대사물질인 HVA와 NE의 대사물질인 Vanillylmandelic acid (VMA)의 증가를 관찰하여 납이 중추신경계 신경 전달물질에 미치는 영향일 것이라 주장하였으며, 또한 1973년 Dugandzic등은 납에 장기간 노출된 성인 근로자의 소변에서 5-HIAA의 변화를 관찰하여 납이 중추신경계의 5-hydroxytryptaminergic function에 영향을 줄 것이라고 하였다. 그러나 소변에서 측정된 상기 신경전달물질의 대사산물은 중추신경계에서만 유래되는 것이 아니기 때문에 납에 의한 중추신경계의 영향이라고 해석하기 곤란하다. 따라서 납이 인체에서 일으키는 중추신경계의 신경화학적 변화를 파악하기 위해서는 실험적 동물 연구에 의존할 수 밖에 없다.

지금까지 납중독과 신경행동학적 변화나 중추신경계의 신경화학적 변화를 규명하기 위해 사용된 실험동물에서의 납중독을 유도하는 방법을 매우 다양하고 그 연구마다 실험동물의 연령이나 납의 투여 방법, 투여 용량 및 투여 기간이 서로 달라 납중독의 정도를 서로 비교하기 어렵다. 1977년 Bornshchein등과 1981년 Carmichael등은 다양한 농도의 초산납 용액을 신생흰쥐에게 식수로 투여하여 1000 ppm이상의 납을 포함한 용액을 투여한 흰쥐군에서는 영양결핍이 초래되어 성장과 발육에 지장을 주므로 이 때에 관찰되는 신경행동학적 변화는 납이 중추신경계의 신경전달물질에 주는 일차적인 변화라기 보다는 영양결핍에 의한 이차적인 비특이적 현상이라고 하였다. 따라서 과량의 납용액을 투여하여 납중독을 유도한 model을 이용한 납중독에서의 중추신경계의 신경전달물질 변화에 관한 종래의 연구 결과를 받아 들이는데 세심한 주의가 필요하다. 또한 최근의 경향은 납중독의 정도에 있어서 투여 용량이나 기간과 같은 외적인 지표 보다는 혈중 납농도나 뇌조직 내의 납 함량과 같은 내적인 지표가 중요시 되고 있다. 1981년 Carmi-

chael등은 신생 흰쥐에서 식수를 통하여 납중독을 유도할 때 최고치 혈중농도가 100 μ g Pb/100ml 이상인 경우 영양 결핍증과 같은 비특이적인 변화가 동반되므로 이러한 비특이적인 효과를 피하기 위해서는 이보다 낮은 혈중농도를 유지할 것을 권장하였다. 또한 경구로 투여된 납이 위장관에서 흡수되는 정도는 연령에 따라 다른데 1972년 Forbes와 Reina등은 생후 20일된 쥐에서 212 Pb를 경구로 투여하였을 때 투여된 양의 80%정도가 흡수되나 이유 시기 이후의 흡수율은 성숙된 쥐와 마찬가지로 급격히 감소한다고 하며 이는 미숙한 위장과 벽의 상피세포가 Pb과 같은 multivalent metal ion의 흡수를 억제할 수 없기 때문이라고 하였다. 따라서 납중독이 성인에서 보다 소아에서 흔한 것은 이러한 위장관내 흡수율의 차이로 생각된다. 본 연구에서 납중독 유도시 타 연구에 비해 비교적 장기간 납을 투여한 이유도 여기에 있다. 본 연구에서 이용한, Meredith의 만성 납중독 흰쥐 model에서의 연구 결과를 보면 혈중 납농도는 측정치 않았으나 뇌 조직내의 납함량이 대조군에 비해 증가되어 있었으며 영양결핍과 같은 비특이적인 현상은 관찰되지 않았다. 본 연구에서 혈중 납농도는 각군에서 2 마리씩 무작위 추출하여 flameless atomic absorption spectroscopy(Japan Special Reference Laboratories, Spectra AA-30형) 방법으로 측정된 결과 대조군에서는 혈중 납이 거의 측정되지 않았으며 납에 노출된 군에서는 47 μ g/dl과 39 μ g/dl이 측정되었다. 또한 납에 노출된 군에서 단두시 체중의 평균치가 대조군에 비해 유의한 차이가 없었고 영양결핍을 의심할 육안적 소견은 보이지 않았으므로 납이 일차적으로 중추신경계에 미치는 신경전달물질의 변화를 연구하는데 무리가 없을 것으로 사료된다.

납중독이 중추신경계, 신경전달물질에 미치는 영향에 대해서는 여러 동물실험을 통하여 여러가지 biogenic amines이 감소한다고 보고되었다. 또한 대사 물질에 있어서도 HVA와 Vanillylmandelic acid가 뇌전체에서 증가²³⁾하였고, DOPAC는 선조체에서 감소했다고 한다.²⁷⁾²⁸⁾ 본 연구에서는 NE의 함량이 전두피질 및 시상하부에서 증가되어 있었고 DA이 선조체 및 전두피질에서 감소된 결과를 얻었는데 상기 연구들과는 실험방법등에 있어서 다른

점이 많아 직접적 비교는 어려우나 공통된 결과를 보이는 점도 있어 향후 비교적 표준화 된 방법이 개발되어 이에 대한 지속적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

흰쥐에서 저농도의 납을 장기간 투여하여 만성 납중독을 유도하고 뇌조직을 채취하여 부위별 biogenic amine과 그 대사 물질의 함량을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

납중독 군에서 단두시 체중 평균치는 대조군에 비하여 유의한 차이는 없었으며 비교적 부산한 행동 양상이 관찰되었다. 납중독에 의한 뇌부위별 biogenic amine 함량에 미치는 영향으로는 전두피질과 시상하부에서 NE의 뚜렷한 증가와 전두피질과 선조체에서 DA의 감소였다.

이상의 결과로 이러한 biogenic amine 함량의 변화는 만성 납중독에서 보이는 신경행동학적 변화와 연관할 것으로 사료되며 이에 대한 지속적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Patterson CC : *Contaminated and lead environment of man. Arch Environ Health* 1966 : 2 : 344
- 2) Chow TJ, Earl JL : *Lead aerosols in the atmosphere : Increasing concentrations. Science* 1970 : 169 : 577
- 3) Repko JD, Corum CR, Jones PD, Garcia LS : *The effects of inorganic lead on behavioral and neurological function : National Institute for occupational safety and health : National occupational hazard survey : DHEW publication 78-114. Washington, DC, 1978*
- 4) Golter M, Michaelson IA : *Growth, behavior and brain catecholamine in lead exposed neonatal rats : A reappraisal. Science* 1975 : 187 : 359-361
- 5) DeRosa E, Brighenti F, Rossi A, Caroldi S, Gori GP, Chiesura P : *The ceramics industry and lead poisoning. Scand J Work Environ Health* 1980 : 6 : 306
- 6) Valciukus JA, Lili R, Fischbein A, Anderson HA, Glickman L : *Lead exposure and behavioral changes : comparisons of four occupational groups with different lead exposures. Am J Indus Med* 1980 : 1 : 421
- 7) Landrigan PJ, Baker EL, Himmelstein JS, Stein GF, Weddig JP, Straub WE : *Expousure to lead from the Mystic River bridge. The dilemma a deleading. N Eng J Med* 1982 : 306 : 373
- 8) Cohen MN : *Lead neurotoxicity, in the handbook of clinical neurology, vol 36 : intoxications of the nervous system. Edited by Vincken PJ, Bruyn GW. Amsterdam, North-Holland, 1979*
- 9) Gullen MR, Robins JM, Eskenazi B : *Adult inorganiclead intoxication- presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. Medicine* 1983 : 62 : 221-247
- 10) Avb AC, Fairhall LT, Monot AS, et al : *Lead Poisoning. Baltimore, Williams & Wilkins, 1926*
- 11) Lili R, Fischbein A, Eisinger J, et al : *Prevalence of lead disease among secondary lead smelter workers and biological indicators of lead exposure. Environ Res* 14 : 255, 1977
- 12) Freedman DX : *Report of the conference on the use of stimulant drug in the treatment of behaviorally disturbed young school children. Psychopharmacology Bulletin & : 23-29, 1971*
- 13) Grandjean P, Arnvig E, Beckmann J : *Psychological dysfunctions indicator of lead exposure. Scand J Clin Lab Invest* 38 : 669, 1978
- 14) Haenninen H, Hernberg S, Mantre P, Vesanto R, Jalkanen M : *Psychological performance of subjects with low exposure to lead. J Occup Med* 20 : 683, 1978
- 15) Needleman HL, et al : *Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. New Eng J Med* 300 : 689-695, 1979
- 16) Spivey GH, Brown CP, Balok RW : *Subclinical effects of chronic increased lead absorption-positive study. J Occup Med* 21 : 423, 1979
- 17) Chisolm JJ, Barltrop D : *Recognition and management of children with increased lead absorption. Arch Dis Child* 54 : 249-262, 1979
- 18) David O, Clark J, Voeller K : *Lead and hyperactivity. Lancet* 2 : 900-903, 1972
- 19) Albert RE, Shore RE, Sayers AJ, et al : *Follow-up of children over exposed to lead. Environ Health Pers* 7 : 33-39, 1974

- 20) De La Burde Choate MS : *Early asymptomatic lead exposure and development and at school age. JAMA* 237 : 2627-2629, 1977
- 21) Yule W, Lansdown R, Miller LB, Urbanowicz MA : *The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population : Pilot study. Dev Med Child Neurol.* 23 : 567-576, 1981
- 22) Haley JP, White R, Feldman RG, Baker EL : *Neurophysiologic correlates of moderate lead exposure. Presented at International Neuropsychological Society Tenth Annual Meeting, Pittsburg, February 3-6, 1982*
- 23) Silbergeld EK, Carrol PT : *Monomines in lead-induced hyperactivity. Pharmacologist* 17 : 203, 1975
- 24) Sauerhoff MW, Michaelson IA : *Hyperactivity and brain catecholamines in lead-exposed developing rats. Science* 182 : 1022, 1973
- 25) Allen JR, McWey PJ, Suomi SJ : *Pathophysiological and behavioral changes in Rhesus monkeys exposed to lead. Health Persp* 7 : 239-246, 1974
- 26) Wince LC, Donovan CH, Assaro AJ : *Behavioral and biochemical analysis of the lead-exposed hyperactive rat. Pharmacologist* 18 : 198, 1976
- 27) Wender PH : *Minimal brain dysfunction in children. Wiley-Interscience, New York.* 1971
- 28) Lin-Fu JS : *Vulnerability of children to lead exposure and toxicity. New Eng J Med* 289 : 1229-1233, 1973
- 29) Sobota TJ, Cook MP : *Postnatal lead acetate exposure in Rat : Possible relationship to minimal brain dysfunction. Am J Ment Def* 1 : 5-9, 1974
- 30) Arnold AH, Wender PH, McClockey K, Snyder SH : *Levo-amphetamine and dextroamphetamine : comparative efficacy in the hyperkinaetic syndrome. Archs Gen Psychiat* 27 : 816-822, 1972
- 31) Gordon NC, Brown S, Khosla VM, Hansen LS : *Lead poisoning. A comprehensive review and report of a case. Oral Surg* 47 : 500, 1979
- 32) Brown DR : *Neonatal lead exposure in decreased learning as a function of age and blood concentrations. Toxi Appl Pharma* 1 : 628-637, 1975
- 33) Dubas TC, Hrdina PD : *Behavioral and neurochemical consequences of neonatal exposure to lead in rats. J Environ Path Toxic* 2 : 473-484, 1978