서울特別市 保健環境研究院報 第23卷(1987)
Report of S.I.H.E., 23 : 206~210 (1987)

DDT 및 Dursban이 흰쥐의 肝組織과 血液化學値에 미치는 影響

試驗科
吳 英 姬·金 榮 秀·文 玄 七

Effects of DDT and Dursban on the Blood Chemical Values and Liver of Rats.

Experimental Division
Young Hee Oh, Young Soo Kim, Hyun Chil Mun

=Abstract=

Serum and liver were observed chemically and Histologically Sprague-Dawley rats were adimistered intra peritonically with DDT (2.5mg/kg) and Dursban (5mg/kg) for 5, 10, 15, 20, 25 and 30days. The serum values of glutamic oxaloactic transaminase (SGOT), glutamic pyruvic transaminase (SGPT) and creatinine were significantly ($p<0.01$) increased in comparision with control group, but other serum values were not significantly increased. Histologiclly, The formation and degeneration of fat were apparently showed in the liver of trial groups.

緖 論

근래 殺蟲, 殺鼠, 除草 등의 목적으로 農藥의 需要가 증가함에 따라 이로 因한 中毒이 사회적으로 문제가 되고 있어 人畜에 甚한 害毒을 주는 일부 農藥은 市販이 禁止되고 있다.[1~3]

일찌기 dichlorodiphenyltrichloro ethane(DDT)이 合成되어 農藥界에 일대 革新을 가져옴으로써 많은 有機農藥이 開發되었는 바, 그 중 가장 널리 사용되고 있는 有機燐劑는 인산유도체의 에스테르군 合成物로, 그 후 Schrader에 의해 殺蟲作用이 있음이 밝혀짐에 따라 강력한 殺蟲, 殺菌力을 가진 많은 化合物이 合成되었다.[4]

有機燐劑는 主로 곤충 驅除에 쓰이며,[5] 의료용으로서 線內章 또는 筋無力症에 사용된 바 있으나 有效量과 中毒量間에 좁은 幅을 보여 치료제로서는 적당치 않으며[6] 대체로 皮膚, 結膜, 呼吸器 및 消化器를 通해 흡수되며 용이하게 가수분해 되므로 生體에 미치는 영향은 비교적 적으나 급성 및 만성 中毒作用으로 치명적일 수 있는 것으로서, 그 毒作用은 神經系 및 筋肉에서 cholinesterase를 억제하여 acetylcholine이 축적된다고 하였다.[7~10]

또한 重金屬이나 有機鹽素 化合物과는 달리 有機燐劑는 體內 蓄積作用이 별로 없어 解毒이 없으리라고 믿고 大量 生産하여 병충해 방제에 많이 사용되고 있다.[11]

그러나 有機燐性 農藥中毒이 農畜業者에 많으며 이로 因한 中毒이 公害, 식품오염 및(자타에 의한) 飮腹으로도 일어날 수 있어, 급성 藥物中毒의 20~40%를 차지한다고 한바 있다.[12~13]

그러므로 著者 등은 본 실험을 통하여 최근 原因不明의 中毒事故가 점진적으로 증가함에 있어 農藥이 동물 체내에 殘留되어 동물에 미치는 영향을 관찰하고 各種 中毒物質에 의한 中毒症의 鑑別診斷에 활용할 基礎資料를 마련코자 이 실험을 하였다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

가. 實驗動物

건강한 雄性 Sprague-Dawley系 rat (체중 350~400g) 48마리를 cage당 6마리씩 수용하여 2群의 實驗群과 對照群으로 나눈 후 實驗群은 DDT(2.5mg/0.5ml/kg),

Table I. The experimental trials of rats.

Groups	No. of rats	Drug of treatment	Dosage, Method and Duration of adminstration
Control I	12	Oil*	0.5ml/day i.p. for 5~30days
Trial I	18	DDT	2.5mg/0.5ml/day 5~30days
Trial II	18	Dursban	5mg/0.5ml/day 5~30days

*: Corn Oil

Table II. Pesticide: Chemical Names and LD_{50}.

Pesticides	Chemical Names	LD_{50} Orally in Rat(mg/kg)
DDT	1,1,1-trichloro-2,2-bis (pchlorphenyl) ethane	200
Dursban	Phosphorothioic acid 0,0-diethyl 0-(3,5,6-trichloro-2-pyridinyl) ester	82

The Merck Index, 9th Edition 1976.

Dursban(5mg/0.5ml/kg)의 用量으로 30日間 하루 1回(오후 3시) 腹腔內 注射하였으며, 對照群은 Corn oil[4](0.5ml/kg)를 하루 1回 腹腔內 注射하였다(Table Ⅰ).

實驗動物은 4주간 실험환경(25±2°C, 습도 55±10%)에 적응시킨 후 실험에 임하였으며 本 실험기간 동안의 사육식이로서 실험동물용 시판 고형사료(제일사료)를 물과 함께 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다.

나. 試驗

실험에 사용된 標準品은 農藥硏究所에서 제공받은 DDT(함량 35%)와 Dursban(함량 94%)을 사용하였다(Table Ⅱ).

2. 採血 및 血淸分離

對照群과 實驗群의 rat를 5日 간격으로 剖檢, 肝臟組織과 血液을 採取하였다. 이때 rat는 diethyl ether로 마취 후 심장 천공법으로 採血하여 1~3시간 실온 방치 후 3,000rpm으로 15분간 원심 분리하여 血淸을 分離하였다. 분리된 血淸은 측정시까지 −20°C에 보관하였다.

3. 血液의 化學的 檢査

血液의 化學的 檢査는 Automatic bichromatic clinical chemistry analyzer (ABA-200, ABOTT社, U.S.A.)를 사용하여 Albumin은 Bromcresol green法, Total Protein은 Biuret法, Glucose는 Hexakinase法, Cholesterol과 Triglyceride는 Enzymatic method of Allain法, Alkaline phosphatase는 P-nitrophenyl Phosphate Kinetic法, Creatinine은 Modified kinetic taff法, Aspartate Transaminase (SGOT)와 Alanine Transaminase(SGPT)는 Modified Henry法으로 供試動物의 血液化學値 및 酵素値를 측정하였고 血淸 globulin量은 血淸 總단백량에서 혈청 Albumin량을 減한 값으로 계산하였으며 혈청 Albumin량과 혈청 Globulin량의 A/G比를 측정하였다.[15]

4. 病理組織學的 檢査

對照群과 實驗群은 採血한 후 剖檢하여 肝臟組織을 採取하여 10% 中性 formalin에 固定한 후 paraffin 切片(5μm)을 만들어 제작한 후 hematoxylin과 eosin (H&E) 염색을 한 후 光學현미경에서 조직표본을 관찰하였다.

結果 및 考察

1. 農藥 投與群과 對照群에 있어서의 血淸酵素値는 Table Ⅲ과 같다.

가. 血淸 Alkaline phosphatase도 Dursban 투여군에서 현저하게 증가하였으나 DDT 투여군은 증가하지 않았다. 대조군은 17.76±11.94 IU/L이며, Dursban 투여군은 25.54±8.98IU/L로 대조군에 비해 Dursban 투여군은 有意性 있는 효소활성의 증가가 인

Table III. Average Levels of Serum Enzyme in Rats. (M±S.D.)

Group \ Item	Alkaline phosphatase IU/L (range)	Aspartate transaminase IU/L (range)	Alanine transaminase IU/L (range)
Control	17.76±11.94 (11.3~40.9)	126.6±20.1 (99.0~160.0)	23.4±6.3 (13.0~32.0)
DDT	15.96± 3.95 (9.40~20.1)	139.8±22.2 (100.5~161.0)	27.8+2.9**(24.0~31.0)
Dursban	26.54± 8.98*(15.7~37.2)	137.2±15.4 (120.0~161.0)	19.4±2.4* (15.0~22.0)

Remark : Each value represents the mean±S.E.
IU/L : Internation Units per Litter.
* $p<0.05$
** $p<0.01$

Table IV. Average Level of Chemical Constituents in Rats. (M±S.D.)

Item / Group	Total Protein (range)	Albumin (range)	Globulin (range)	Cholesterol (range)	Triglyceride (range)
Control	11.08± 1.80 (9.0~14.1)	5.89± 0.71 (4.95~6.95)	4.33± 1.25 (2.98~5.81)	63.6± 7.06 (54.0~72.0)	123.0±16.9 (101.0~140.0)
DDT	12.22± 1.77 (10.2~15.1)	6.36± 1.13 (4.9~7.7)	6.02± 1.53 (4.40~8.20)	63.8± 9.45 (49.0~75.0)	154.2±34.9* (100.0~199.9)
Dursban	12.42± 1.90 (9.4~15.2)	7.46± 1.52* (5.74~9.21)	6.76± 0.90 (5.99~6.16)	65.0±15.6 (51.0~94.0)	124.2± 8.5 (116.0~136.0)

Item / Group	Creatinine (range)	Glucose (range)	Phosporous (range)	A/G (range)
Control	1.6±0.2 (1.3~1.7)	255.6± 13.7 (233.0~253.1)	4.8±1.0 (3.0~6.2)	1.77±1.15 (0.50~3.44)
DDT	1.5±0.2** (1.3~1.7)	301.4± 47.0* (212.1~351.0)	5.0±1.8 (2.7~7.7)	1.71±0.92 (1.01~3.30)
Dursban	1.3±0.1** (1.2~1.4)	219.2± 15.6** (200.2~236.0)	5.3±0.5* (4.7~6.1)	1.79±0.83 (1.02~2.57)

Remark * $p<0.05$ ** $p<0.01$

정되었다. ($p<0.05$) 이는 김등[1], 황등[16]의 성적과 유사하였으나, DDT 투여군의 15.96±3.95IU/L로 나타나 대조군과의 有意性은 인정되지 않았다.

나. 血淸 Aspartate transaminase(AST) 値는 DDT 투여군과 Dursban 투여군에서 모두 SGOT가 증가하였다. 대조군 平均値 126.6±20.1 IU/L였고, DDT 투여군 平均値 139.8±22.0 IU/L, Dursban 투여군 平均値 137.2±15.4로 나타났으며 대조군의 平均値보다 각 실험군 모두 SGOT 증가를 보였으나 상호간 有意性은 인정되지 않았다. 정등[17]이 보고한 소 및 면양에 있어서의 農藥中毒 結果와는 다른 성적을 보이는 것은 SGOT値를 측정하기 前 시료의 보존기간과 측정방법, 실험공시 동물의 代謝活動 變化에서 오는 것으로 思料된다. DDT 투여군에서는 증가하였으며 Dursban 투여군에서는 감소하였다.

다. 血淸 Alanine transaminase(ALT)値는 대조군 平均値 23.4±6.3IU/L, DDT 투여군 平均値 27.8±2.9IU/L, Dursban 투여군 平均値 19.4±2.4로 대조군 平均値와 두 실험군 平均値 모두 높은 有意性을 보였다($p<0.01$). 이는 김등[1]이 보고한 有機燐劑제 투여시 SGPT値의 증가($p<0.05$) 및 정등[17]의 보고와 유사한 결과를 보였다.

2. 農藥 投與群과 對照群에 있어서의 血液化學値의 結果는 Table Ⅳ와 같다.

血淸 Total protein値는 DDT 투여군과 Dursban 투여군 모두에서 별 영향이 없었다. 대조군 平均値 11.08±1.80g/dl, DDT 투여군 平均値 12.22±1.77g/dl, Dursban 투여군 平均値 12.42±1.90g/dl로 대조군 보다 조금 높은 경향이 있으나 統計學的 有意性은 없었다.

Albumin値는 대조군 平均値 5.89±0.71g/dl, DDT 투여군 平均値 6.36±1.13g/dl였으며, Dursban 투여군 平均値 7.46±1.52g/dl로 有意性이 인정되었다. ($p<0.05$) 이로 因해 有機燐劑 투여시 Albumin値가 높아지는 경향을 알 수 있었다.

Globulin値는 대조군 平均値 4.33±1.25g/dl였고, DDT투여군 平均値 6.02±1.53g/dl, Dursban 투여군 平均値 6.76±0.90g/dl를 나타냈으며, 대조군 平均値보다는 조금 증가한 경향이었다.

血淸 cholesterol値는 대조군 平均値 63.6±7.06 mg/dl, DDT 투여군 平均値 63.8±9.45mg/dl였고, Dursban 투여군 平均値 65.0±15.6mg/dl로 3群 모두 별 差異가 없었다.

血淸 Glucose値는 DDT 투여군에서는 증가하였으며 Dursban 투여군에서는 오히려 감소하였다 대조군 平均値 255.6±13.7mg/dl, DDT 투여군 平均値 301.4±47.0mg/dl로 有意性이 인정되었고 ($p<0.05$) Dursban 투여군 平均値는 219.2±15.6mg/dl로 높은 有意性이 인정되었다($p<0.01$).

血淸 Triglyceride는 대조군 平均値 123.0±16.9mg/dl, DDT 투여군 平均値 154.2±34.9mg/dl로 有意性 있게 증가되었으며(<0.05), Dursban 투여군 平均値

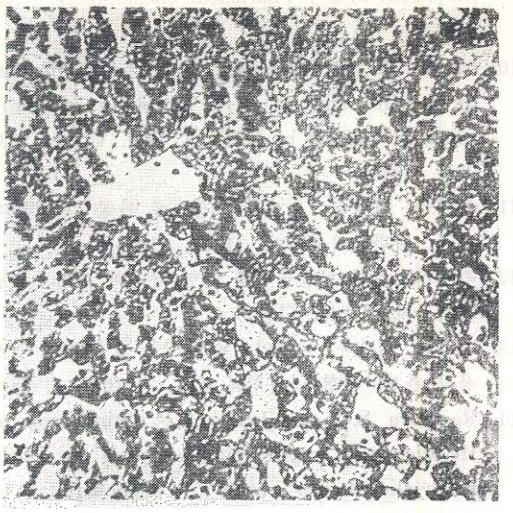

Fig. 1. Degeneration and Necrosis of Liver (DDT 2.5mg/kg/day I.P., H&E, ×100)

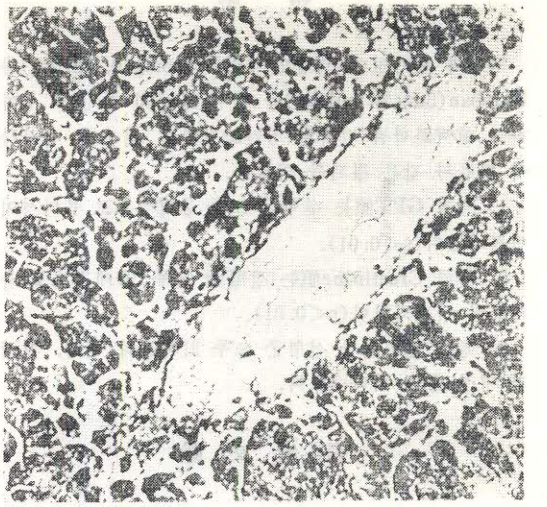

Fig. 2. Degeneration and fatty Liver (Dursban 5mg/kg/day I.P., H&E, ×100)

는 124.2±8.5mg/dl로 모두 대조군과 平均値는 비슷하였다.

Creatinine은 대조군 平均値 1.6±0.2mg/dl, DDT 투여군 平均値 1.5±0.2mg/dl, Dursban 투여군 平均値 1.3±0.1mg/dl로 有意性이 인정 되었다($p<0.01$).

Phosphorous는 대조군이 平均値 4.8±1.0mg/dl였고 DDT 투여군 平均値 5.0±1.8mg/dl였으며, Dursban 투여군 平均値 5.3±0.5mg/dl로 유의성이 인정되었다($p<0.05$).

Albumin과 Globulin比는 대조군 平均値 1.77±1.15%, DDT 투여군이 平均値 1.71±0.92%로 대조군보다 약간 감소 되었고, Dursban 투여군의 平均値는 1.79±0.83%로 대조군 보다 약간 높았으나 有意性은 인정되지 않았다.

全般的으로 農藥中毒時, 血液化學値에 대한 연구 보고된 바가 적어 견해 일치를 보기는 어려웠으나 금후, 有機燐劑와 有機鹽素劑에 대한 좀더 깊은 비교 실험이 수행되어야 할 것으로 思料된다.

3. 病理組織學的 檢査

가. 肉眼的 所見

각 群에서 적출한 肝의 肉眼的 所見은 다음과 같다.

1) 대조군

肝 表面은 평활 윤택하였고, 그 엽단은 예리하였으며, 특기할 만한 病變을 볼 수 없었다.

2) 農藥投與群

肝 表面은 평활 윤택하였으나, 전반적으로 약간 증대 된듯 하였으며 그 外에 특기할 만한 病變을 볼 수 없었다.

나. 현미경적 소견

각 群에서 절취한 肝의 현미경적 소견은 다음과 같다.

1) 대조군

H&E 염색 所見上 肝세포에서는 正常구조를 보였으나, 일부 조직에서는 지방 침착을 볼 수 있었다.

2) 農藥投與群

가) DDT 투여군

실험 5일후 괴사조직이 출현했으며 30일 후에는 지방변성, 백혈구 침착 등을 볼 수 있었다. 이러한 所見은 Hill과 Damiani[18], Lehman[19], Nelson 등[23], DDT 중독 환례의 肝에서 혈관의 충영, 혈전형성 및 지방변성이 관찰되었다고 보고한 것과 일치함을 보이고 있다(Fig. 1).

나) Dursban 투여군

실험 5일후 부터 세포의 hypolemia, 괴사, Autolysis 등이 나타났으며, 20日 부터는 확실한 肝세포의 괴사가 관찰되었다. 이는 김등[1]이 有機燐劑등을 비교 실험한 성적과 유사하였다(Fig. 2).

結 論

흰쥐에 유기인제 약물인 DDT(2.5mg/0.5ml/kg)와 Dursban(5mg/0.5ml/kg)을 각각 30일間 복강내 투여하고 혈액화학적 검사와 병리조직학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈청 GPT値는 실험군 모두 통계적으로 유의성이 인정되었다($p<0.01$).

2. 혈청 Creatinine値는 실험군 모두 통계적으로 유의성이 인정되었다($p<0.01$).

3. 광학 현미경상 실험군 모두 肝세포의 변성, 지방간 형성 등을 나타내었다.

參 考 文 獻

1. 김일곤, 구국희, 류재만 : 유기인성 농약이 간에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 한양의대학술지. 5:65, (1985).
2. 이대진 : 응급실에 온 약물중독자의 통계적 고찰. 최신의학. 9:45, (1966).
3. 大川德太郎 : 家畜中毒學, 文永堂, 東京. p.209, (1964).
4. 최승윤, 이두행, 양항승 : 신고 신농약. 향문사. p.102, (1983).
5. Namba, T., Greenfield, M. and Grob. D.: Malathion poisoning. Arch. Environ. Health. 21: 533, (1970).
6. Editorial, T.: Uses and hazards of the organic phosphate anticholinesterase compound. Ann. Int. Med. 32:1229, (1950).
7. Hazleton, R.W.: Review of current knowledge of toxicity of cholinesterase inhibitor insecticides. J. Agric. Food Chem. 3:312, (1955).
8. Taivonen, T. Ohela, K. and Kaipoinen, W.J.: Parathion poisoning frequency in Finland. Lancet. 2:175, (1959).
9. Adrian, E.D. Feldberg, W. and Kilbi, B.A.: The cholinesterase inhibiting action of fluorophosphates. Brit. J. Pharmacol. chemotherap. 2:56, (1947).
10. Mazue, A. and Bodansky, O.: The mechanism of in vitro and in vivo inhibition of cholinesterase activity by DFP. J. Biol. Chem. 163: 261, (1946).
11. 이차수, 임창순 : 유기인제 중독에 관한 병리학적 연구. 대한수의학회지. 15:39, (1975).
12. 김영건 : 급성 약물중독에 대한 임상적 관찰. 충남의대잡지. 4:240, (1977).
13. 이성근, 오시종, 육증언 : 급성 약물 중독에 대한 임상적 관찰. 대한 내과학회 잡지, 21:1037, (1978).
14. Rajendra, S.C. and James, R.F.: Stimulation of Hepatic drug metabolizing enzymes by DDT, polycyclic hydrocarbons or phenobarbital in Adrenalectomized or Castrated Mice. Toxicology and App. Pharm. 28:465, (1974).
15. Tietz, N.W. and Bhagavan, N.V.: Text book of clinical chemistry. W.B. Saunders Co. (1968).
16. 황두환, 김양일, 송강경, 남양일, 이창헤, 이학증 : 급성 약물중독에 관한 임상적 관찰, 대한내과학회 잡지. 19:768, (1976).
17. 정운익, 권영방, 유일웅, 조태행, 조종후, 임창형, 김대은, 이원창 : 소 및 면양의 농약중독에 관한 조사연구. 농촌진흥청 가축위생연구소보. p. 89, (1973).
18. Hill, W.R. and Damiani, G.R.: Death following exposure to DDT. N. Eng. J. Med. 235:897, (1946).
19. Lehman, A.J.: The major toxic action of insecticides. Bull. N.Y. Acad. Med. 25:382, (1949).
20. Nelson, A.A. Draize, J.H. Woodard, G. Fitzhugn, O.G. Smith, R.B. and Calvery, H.O.: Histopathological changes following administration of DDT to several species of animals. Pub. Heal. Rep. 59:1009, (1944).