

## 흰쥐에 정맥 주사한 수용성 크롬의 분포 및 배설

김용래 · 김치년<sup>1)</sup> · 노재훈<sup>1)†</sup>

포항중합제철(주), 연세대학교 의과대학 산업보건연구소<sup>1)</sup>

### Chromium concentration and half-life in rats biological samples after intravenous administration of soluble trivalent and hexavalent chromium compounds.

Yong-Lae Kim · Chy-Nyon Kim<sup>1)</sup> · Jaehoon Roh<sup>1)†</sup>

Pohang Works, Pohang Iron & Steel Co., Ltd., Institute for Occupational Health, College of medicine, Yonsei University<sup>1)</sup>

Chromium exposure can be in the forms of environmental pollution and occupational exposure. The harmful effects of chromium on the body greatly differ depending on its valence or solubility. Accordingly, the recommended permissible exposure limit for each chromium compound is different.

This study investigated the increase or decrease of distribution and excretion of total chromium exposed simultaneously the soluble Cr+6 and Cr+3 compounds.

There were no difference of total chromium concentration in plasma, red bloods cells, urine, organs between simultaneously injected and individually injected soluble Cr+6 and Cr+3 compounds. The chromium clearances in urine also showed that there were two phases in the two groups. In the first phase, biological half lives of the total chromium of the two groups have been similar within 24 hr., but in the second phase, biological half life of the group injected simultane-

ously was 62.7 hr. and was less than that of the other group's 188.3 hr. The average concentration of total chromium in plasma was same with the control, and that of RBCs was 0.218 nmol/mL and was slightly increased in comparison with 0.121 nmol/mL of the control, which was not statistically significant.

As a result, there were no differences of distribution and excretion of chromium between the group exposed simultaneously and the other group exposed separately the soluble Cr+6 and Cr+3 compounds. The biological half life of chromium of the former group in urine was less than that of the other group.

**Key Words:** Soluble Cr+6, Soluble Cr+3, Intravenous injection, Biological half life monitoring

## I. 서 론

급격한 산업발전으로 크롬의 사용량이 크게 증가되었으며, 크롬 및 크롬화합물

들을 취급하는 주요 산업분야는 크롬 도금 공장, 크롬 합금, 스테인레스강 생산, 스테인레스강의 용접이나 연삭작업, 도료나 색소의 생산작업, 목재보존 작업 등 이

다 (Clayton 등, 1994). 크롬은 2가, 4가, 5가도 존재하지만 산업보건학적 측면에서는 3가와 6가의 원자가를 가진 크롬이 중요한 의미를 갖는데, 특히 6가 크롬은 인체에 강한 독성작용이 있으며 수소나 탄소, 규소, 붕소와 직접 결합된 6가의 크롬 산 이온은 강력한 산화제로 알려져 있다 (Clayton 등, 1994). 6가 크롬은 potassium

접수일 : 2001년 3월 19일, 채택일 : 2001년 5월 2일

† 교신저자 : 노재훈(서울 서대문구 신촌동 134번지 연세의대 산업보건연구소

Tel : 02-361-5354, E-mail : jhroh@yumc.yonsei.ac.kr)

hypochlorite, chlorine, sulfite 등에 의해 3가 크롬 중 0.2-0.7 % 정도가 6가 크롬으로 산화되는 것으로 알려져 있다 (Sheehan 등, 1992). 대기 중에 존재하는 6가 크롬의 발생원은 크롬 광석의 정련, 화석 연료의 연소, 시멘트 생산 등이며 (Wexler 등, 1998) 3가 크롬은 인체에 필수 원소이며 결핍시에는 포도당 대사에 손상을 미치고, 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다 (WHO, 1988). 크롬은 대부분이 음식을 통해 흡수되는데 하루 섭취량은 대략 100  $\mu\text{g}$  이하이며 극소량은 음용수나 호흡을 통하여 흡수된다. 음식을 통해 섭취된 3가 크롬의 약 1 % 정도가 위장관을 통하여 체내로 흡수되며, 6가 크롬은 쉽게 세포막을 통과하여 세포내에서 3가 크롬으로 환원된다 (Wexler 등, 1998).

크롬 화합물은 분진 또는 흙의 형태로 작업장내에 확산되어 호흡기나 경구 또는 피부를 통하여 근로자들에게 흡수되어 건강 장애를 일으키는데, 직업적 노출에 있어서 가장 중요한 경로는 호흡기이다. 크롬산이나 크롬염의 주요 노출 통로는 호흡기, 피부, 눈 또는 경구로 삼켰을 경우이다 (Department of Labor, 1978). 우리나라의 크롬에 대한 노출기준은 불용성 및 수용성 6가 크롬 화합물, 크롬광 가공품은 0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$ , 2가 및 3가 크롬 화합물, 금속크롬은 0.5  $\text{mg}/\text{m}^3$ 로 정하고 있으며 (노동부, 1998), 미국 산업위생전문가협회 (American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH)에서는 불용성 6가 크롬 화합물의 권고기준을 0.01  $\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 하고 있다 (ACGIH, 2000). 그리고 불용성 6가 크롬화합물인 크롬광 가공품, 크롬산 아연은 인체에 암을 일으키는 확인된 물질인 A1으로 규정하고 있으며 (노동부, 1998; ACGIH, 2000), ACGIH에서는 수용성 6가 크롬도 A1에 포함시켜 관리하고 있다 (ACGIH, 2000). 직업적 노출이 없는 일반인의 크롬농도는 소변에서 1.8-11  $\mu\text{g}/\text{l}$ , 혈액에서 0.2-70  $\mu\text{g}/\text{l}$ , 적혈구에서 5-54  $\mu\text{g}/\text{l}$  범위이다 (WHO, 1988; EPA 1978).

크롬 노출과 관련된 위장관 질환 사례

로 스테인레스 스틸 제조 공장 근로자들에게 위장관 암 발생이 보고되었으나 그 결과에 있어서는 일관성이 부족하다. 위암 발생과 관련된 연구에서는 크롬염 분진에 노출된 근로자에서 위암 발생의 위험성은 약하지만 양의 상관성이 있었다 (Hayes, 1989). 크롬에 의한 급성독성은 14살의 한 소년이 1.5 g의 potassium dichromate를 섭취한 뒤 8일 후에 사망하였다 (Kaufmann 등, 1970). 크롬에 관련된 국내의 연구는 대부분이 건강장해에 관한 연구와 (박정균 등, 1989; 유병철 등, 1994; 노재훈과 김치년, 2000) 분석방법에 관한 연구들이다 (박동욱 등, 1993; 노재훈 등, 1994; 이은정 등, 1996).

위에서 살펴본 크롬과 관련된 국내외의 연구자료는 대부분이 6가 및 3가 크롬의 동시 정량이나 산업장 근로자의 건강관리에 국한되어 있다. 따라서 크롬 화합물이 체내에서의 흡수된 후 혈액 중의 분포양상과 소변으로의 배설에 관한 정량적인 기초연구가 필요하다. 또한 거의 모든 산업장 근로자들은 6가와 3가 크롬 화합물에 동시 노출되고 있으며, 이러한 노출이 위험의 증감이 있는지 여부에 대하여 현재까지 아무런 정보도 갖고 있지 못하다 (Klaassen 등, 1991). 또한 미국 ACGIH에서는 수용성 6가 크롬에 노출된 경우에만 생물학적노출지표가 설정되어 있으나 국내에서는 이러한 구분 없이 생물학적모니터링을 실시하고 있다 (노재훈과 김치년, 2000). 그러므로 6가와 3가 크롬 화합물에 동시 노출되는 경우 체내에서의 크롬의 흡수 및 분포가 어떠한 변화가 있는지 평가할 필요가 있다.

이 연구에서는 흰쥐를 이용하여 첫째, 수용성 6가와 수용성 3가 크롬 화합물을 각각 투여한 후 크롬의 분포와 배설에 차이가 있는지를 시간에 따라 비교하여 본다. 둘째, 수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 후 수용성 6가와 수용성 3가 크롬 화합물을 각각 투여한 결과의 합과 시간 경과에 따른 차이를 비교하고자 한다.

## II. 연구 방법

### 1. 실험 재료

실험 동물은 7 주 이상 되고 체중이 185  $\pm 10$  g 인 20 마리의 수컷 Sprague Dawley 계통의 흰쥐를 이용하였다. 실험 동물은 온도 ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), 습도 ( $50 \pm 10\%$ ), 소음 (40-50 Phon 이하), 조명 (12 시간 명/암)이 자동으로 조절되며 정기적으로 깔짚교환 (2회/주)과 무균음료 및 멸균사료 (expanded pellete, 제일제당)가 공급되고 주기적으로 미생물 모니터링을 실시하는 동물 실험실 (Division of Laboratory Animal Medicine, Medical Research Center, Yonsei Univ.)에서 사육하였다. 크롬의 정맥 주사 및 시료채취는 동물 실험실에서 진행하였다.

크롬 표준원액은 1,000 ppm (Junsei Chemical, Japan)을 이용하였으며 Triton X-100 (Sigma, USA),  $\text{HNO}_3$  (Matsuno Chemicals Ltd, Japan), 탈이온수는 특급시약을 사용하였다. 정맥주사 투여용 수용성 6가는 potassium chromate (Showa Chemical Inc., Japan), 수용성 3가는 chromic nitrate (Yakuri Pure Co., Japan), 수용성 크롬 혼합물 (6가+3가)은 potassium chromate와 chromic nitrate를 함께 사용하였다.

### 2. 실험 방법

#### 1) 크롬의 정맥 주사 투여량 결정

정맥에 주사한 크롬 농도는 potassium dichromate가 신장 손상을 일으키는 값인 3  $\text{mg}/100\text{ ml blood}$  (WHO, 1988)의 20% 수준인 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg rat}$ 으로 정하였다 (Table 1). 동시 노출군에 대하여는 수용성 6가 크롬 화합물을 주사한 다음 곧바로 수용성 3가 크롬 화합물을 꼬리 정맥에 주사하였다. 정맥 주사 및 혈액 채취를 위해서 Baker 등 (1979, 1980)과 Hayes (1989)가 제시한 방법을 참고하였다.

정맥 주사용 크롬 화합물은 100 ml 눈금 flask에 수용성 6가 크롬 화합물은 7.92 mg, 수용성 3가 크롬 화합물은 16.32 mg을

Table 1. Experimental groups and doses of chromium compounds in rats

Group		Number of rats	Dose of intravenous injection
Soluble compound	Cr(VI+III)	6	651.86 <sup>a</sup> (2.194) <sup>b</sup>
	Cr(VI)	6	212.99(1.097)
	Cr(III)	6	438.87(1.097)
Control		2	-

a,  $\mu\text{g/kg}$  rat; b,  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat

각각 넣은 후 주사용 생리 식염수 (0.9 %, 중외제약)로 100 ml로 맞추었다. 제조된 주사용 시료는 B-D insulin syringe (29 G, 12.7 mm needle, Becton Dickinson Co., USA)를 사용하여 꼬리 정맥으로 주사하였다. 대조군 2 마리는 크롬 화합물을 포함하지 않은 생리 식염수를 실험군과 동일하게 주사하였다.

## 2) 시료 채취

크롬을 투여하기 전에 20 마리의 흰쥐를 무작위로 추출한 다음 소변과 대변 시료를 분리 채취하기 위해 metabolism cages 에 나누어 넣은 후 1 마리당 500  $\mu\text{l}$ 의 혈액을 채취한 후, 24 시간 동안 소변과 대변을 미리 받았다. 혈액시료는 최초 노출 후 2 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간 간격으로 1 마리당 500~600  $\mu\text{l}$ 씩의 혈액을 채취하였다. 소변과 대변은 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간의 간격으로 받은 후 전량을 polyethylene bottles에 담아 분석시료로 사용하였다. 실험 종료 후 장기에 축적된 크롬의 분포를 보기 위해 폐, 간, 비장, 신장의 순서로 적출하였다. 모든 시료는 채취 후 바로 - 60  $^{\circ}\text{C}$ 로 유지되는 냉동고에서 분리 보관하였다.

## 3) 시료의 전처리

혈액시료는 채취 후 곧바로 원심분리하여 (5 min, 1,000 g) 상층부의 혈장만을 모아 분석용 시료로 하였고, 하층부의 적혈구는 동일한 양의 생리 식염수 (0.9 %, 중외제약)를 넣고 다시 3 회 이상 원심분리하여 잘 씻어낸 후 남아 있는 적혈구를 분석용 시료로 하여 분석 전까지 냉동보관하였다. 소변과 대변의 전처리는 micro-

wave oven (Q Wave-1000, Questron Corp., USA)을 이용하여 소변과 대변시료를 전처리 하였다. 소변시료는 61 %  $\text{HNO}_3$  1 ml에 소변시료 3 ml를 취하여 microwave oven에서 170  $^{\circ}\text{C}$  온도로 15 분간 전처리 한 후 여과하여 최종 분석용 시료로 하였다. 대변시료는 dry oven에서 24 시간 이상 건조시켜 수분을 완전히 제거한 후에 전량을 잘 섞고 이를 막자 사발에 넣어 균일하게 분쇄하였다. 분쇄된 대변 0.5 g을 취하여 20 %  $\text{HNO}_3$  10 ml를 넣고 microwave oven에서 175  $^{\circ}\text{C}$  온도로 20 분간 전처리 한 후 여과하였다. 전처리가 완료된 소변과 대변시료는 10 ml 혈청 분리관에 담아 분석 전까지 냉장 보관하였다.

적출한 장기는 여과지로 수분을 제거한 다음 전체 무게를 재고 이중 일정량을 취하여 OMNI 5000 분쇄기 (OMNI Int'l., USA)를 이용하여 균질화하였다. 균질화

된 장기에 61 %  $\text{HNO}_3$  3 ml를 넣고 microwave oven에서 200  $^{\circ}\text{C}$  온도로 30 분간 전처리 한 후 최종 분석용 시료로 하였다.

## 4) 시료 분석

모든 시료에서 총크롬의 농도를 분석하였으며 소변 시료는 creatinine 농도를 추가하여 분석하였다. 크롬의 분석에는 원자흡광광도계 (atomic absorption spectrometer, Varian SpectraAA-300 AAS, Australia)를 사용하였다 (Rothery, 1988; Varian australia Pty Ltd., 1989). 소변중의 creatinine 농도 분석은 임상화학자동분석기 (Hitachi-7150, Japan)을 사용하였다.

혈액과 소변시료는 graphite furnace를 이용한 비불꽃 방법을 이용하였으며 Table 2와 같은 조건으로 분석하였다. 대변시료는 고농도의 크롬을 포함하고 있었기 때문에 불꽃을 이용한 방법으로 분석하였다 (Table 3).

검량선의 작성은 표준물첨가방법 (standard addition method)을 이용하였으며 고농도의 크롬을 포함하고 있는 대변 시료는 외부표준검량법(external standard method)에 의하여 검량선을 작성하였다. 검출한계 (limit of detection, LOD)는 NIOSH (1995)에서 제시한 방법에 따라 산출하였다.

Table 2. Operating conditions of flameless atomic absorption spectrophotometer

Descriptions	Time(second)	Conditions
Lamp wavelength	-	357.9 nm
Spectral bandwidth	-	0.2 nm
Lamp current	-	9 mA
Dry temperature	10	120 $^{\circ}\text{C}$
Ashing temperature	8	1,000 $^{\circ}\text{C}$
Atomize temperature	3.2	2,600 $^{\circ}\text{C}$
Injection volume	-	15 $\mu\text{l}$

Table 3. Operating conditions of flame atomic absorption spectrophotometer

Descriptions	Conditions
Lamp wavelength	357.9 nm
Spectral slit width	0.2 nm
Lamp current	7 mA
Fuel	acetylene
Support	air
Flame stoichiometry	reduction

## 3. 통계학적 검정

크롬의 반감기를 계산하기 위해 Hayes (1989)가 제시한 방법을 이용하였다. 또한 소변으로 배설되는 크롬의 제거율은 Kerger 등(1996, 1997)이 제시한 방법을 참고하였다. 수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군, 대조군 간의 시간대별로 평균 크롬농도간의 차이를 비교하기 위해 1 요인 분산분석 (Analysis of Variance, one-way ANOVA)에 대응되는 비모수 방법인 Kruskal-wallis test와 tukey 방법으로 검정하였다. 또한 수용성 6가 만을 투여한 군과 수용성 3가 만을 투여한 두 군간의 시간대별로 평균 크롬농도의 차이를 비교하기 Wilcoxon rank sum test 방법으로 검정하였다.

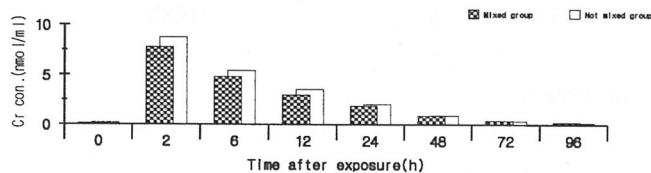
## III. 실험 결과

## 1. 혈중 총크롬의 농도

## 1) 혈장

수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군간에 시간대별로 총크롬의 농도는 비슷한 양상으로 빠르게 줄어들었다 (Table 4). 투여 후 96 시간까지의 시간대별로 총크롬 농도 분포에 있어서 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군간에 혈장에서의 분포농도에는 유의한 차이가 없었다 ( $p>0.05$ ). 다만 수용성 6가 만을 투여한 군과 수용성 3가 만을 투여한 두 군간에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 ( $p<0.05$ ).

혈장에서는 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 모두에서 시간에 따라 크롬의 농도가 급격히 감소하는 경향을 보였다 (Figure 1)



mixed group, injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat; not mixed group, injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat

Figure 1. Chromium concentration in plasma of rats attained at time intervals after intravenous injections of potassium chromate and chromium nitrate(III).

## 2) 적혈구

수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 간에 시간대별로 적혈구내의 총크롬 농도는 비슷한 양상으로 줄어들었으나, 혈장에서 보다는

느리게 줄어들었다 (Table 5). 투여 후 96 시간까지의 시간대별로 총크롬 농도 분포에 있어서 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군간에 적혈구에서의 분포농도에는 유

의한 차이가 없었다 ( $p>0.05$ ). 다만 수용성 6가 만을 투여한 군과 수용성 3가 만을 투여한 두 군간에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 ( $p<0.05$ ).

Table 5. The concentration of total chromium in red blood cells of rats following intravenous injections of soluble chromium compounds

Time after exposure(hours)	Soluble Cr(VI+III) <sup>a</sup>	Soluble Cr(VI) <sup>b</sup>	Soluble Cr(III) <sup>b</sup>	Control
2	5.511(0.512) <sup>c</sup>	4.875(0.457)	0.313(0.029)	0.281
6	5.411(0.442)	4.785(0.462)	0.284(0.184)	0.160
12	4.179(0.237)	3.644(0.726)	0.106(0.054)	0.087
24	3.387(0.849)	3.166(0.192)	0.184(0.085)	0.109
48	2.479(0.237)	2.344(0.650)	0.082(0.010)	0.389
72	2.181(0.457)	1.805(0.012)	0.315(0.044)	0.258
96	1.684(0.325)	1.706(0.120)	0.230(0.045)	0.212
Mean	3.547(1.521)	3.174(1.281)	0.231(0.198)	0.214(0.106)

unit, n mol/ml RBCs; a, mixed group (injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat);

b, not mixed group (injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat); c, mean(SD); n=6 (control, n=2)

Table 4. The concentration of total chromium in plasma of rats following intravenous injections of soluble chromium compounds

Time after exposure(hours)	Soluble Cr(VI+III) <sup>a</sup>	Soluble Cr(VI) <sup>b</sup>	Soluble Cr(III) <sup>b</sup>	Control
2	7.775(0.182) <sup>c</sup>	1.123(0.082)	7.638(0.376)	0.077
6	4.802(0.731)	0.925(0.103)	4.497(0.049)	0.139
12	2.967(0.333)	0.671(0.047)	2.846(0.209)	0.071
24	1.865(0.433)	0.419(0.023)	1.625(0.150)	0.054
48	0.888(0.186)	0.185(0.019)	0.724(0.040)	0.052
72	0.390(0.135)	0.072(0.013)	0.273(0.059)	0.075
96	0.219(0.081)	0.014(0.004)	0.132(0.055)	0.012
Mean	2.535(2.647)	0.428(0.421)	2.233(2.586)	0.069(0.038)

unit, n mol/ml plasma; a, mixed group (injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat);

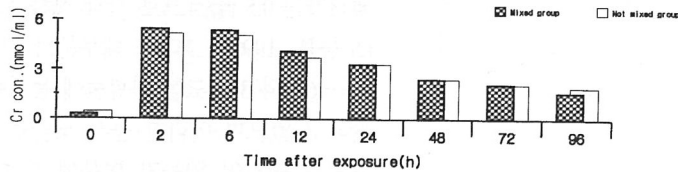
b, not mixed group (injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat); c, mean(SD); n=6 (control, n=2)

적혈구에서는 두 군 모두에서 시간에 따라서 크롬의 농도가 느리게 감소하는 경향을 보였으며, 96 시간 경과 후에도 대조군과 비교하여 높은 크롬의 농도를 보였다 (Figure 2).

## 2. 소변에서의 총크롬 배설 농도

수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 간에 시간대별로 소변의 총크롬 농도는 비슷한 양상으로 감소하였다 (Table 6). 투여 후 96





mixed group, injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg rat}$ ; not mixed group, injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg rat}$

Figure 2. Chromium concentration in red blood cells of rats following intravenous injections of potassium chromate and chromium nitrate(III).

Table 6. Urinary excretion of total chromium in rats following intravenous injections of soluble chromium compounds

Time after exposure(hours)	Soluble Cr(VI+III) <sup>a</sup>	Soluble Cr(VI) <sup>b</sup>	Soluble Cr(III) <sup>b</sup>	Control
6	89.773(8.002) <sup>c</sup>	36.016(2.559)	39.388(9.224)	0.677
12	14.429(1.118)	9.578(1.399)	10.288(2.128)	1.290
24	6.838(0.752)	4.612(0.139)	3.723(0.103)	1.496
48	4.564(0.179)	4.211(1.078)	2.917(0.730)	0.679
72	2.962(0.210)	3.183(0.688)	2.436(1.117)	0.340
96	3.246(1.370)	4.671(0.928)	2.101(0.016)	0.344
Total amount( $\mu\text{mol}$ )	121.812	62.271	60.853	4.826

unit,  $\mu\text{mol/g creatinine}$ ; a, mixed group (injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg rat}$ );

b, not mixed group (injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg rat}$ ); c, mean(SD);

n=6 (control, n=2)

시간까지 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군간에 시간대별로 소변중 총크롬의 농도는 통계학적으로는 유의한 차이가 없었으며 ( $p>0.05$ ), 수용성 6가 만을 투여한 군과 수용성 3가 만을 투여한 두 군간에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p>0.05$ ). 투여 후 96 시간까지 소변에서 총크롬 양은 동시 투여군에서 121.812  $\mu\text{mol}$ , 각각 투여 군에서 123.124  $\mu\text{mol}$ (62.271  $\mu\text{mol}$ , 60.853  $\mu\text{mol}$ )로 두 군간에 비슷하였다.

### 3. 혈액 · 소변에서의 크롬 배설양상

#### 1) 혈액에서 크롬의 제거양상

수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군에 대하여 혈장과 적혈구에서의 총크롬의 제거 양상을 비교하였다 (Figure 3).

혈장에서는 반감기가 2 단계로 나타났는데 동시에 투여한 군에서는 반감기가 10.1 시간과 54.4 시간이었으며, 각각 투여한 군에서의 반감기가 10.5 시간과 51.9

시간이었다. 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 간에 있어서 크롬의 제거 속도는 비슷하였다.

적혈구에서는 반감기가 1 단계로 나타

났는데 동시 투여군에서는 반감기가 86.9 시간, 각각 투여군에서는 반감기가 94.6 시간이었다. 동시 투여한 군과 각각 투여한 군에 있어서 크롬의 제거 속도는 비슷하였다.

혈장과 적혈구에서의 크롬의 제거 속도를 비교해 보면 혈장에서 훨씬 더 빠르게 제거되었다.

#### 2) 소변에서 크롬의 배설양상

수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군에 대한 소변에서의 총크롬의 배설양상을 비교하였다 (Figure 4). 소변에서는 반감기가 2 단계로 나타났으며 투여 후 24 시간까지는 동시 투여군에서는 반감기가 5.3 시간, 각각 투여군에서는 6.0 시간으로 비슷한 양상을 보였다. 그러나 그 후 96 시간까지는 동시 투여군에서는 62.7 시간, 각각 투여군에서는 188.3 시간으로 동시 투여군에서 더 빠른 배설 양상을 보였다.

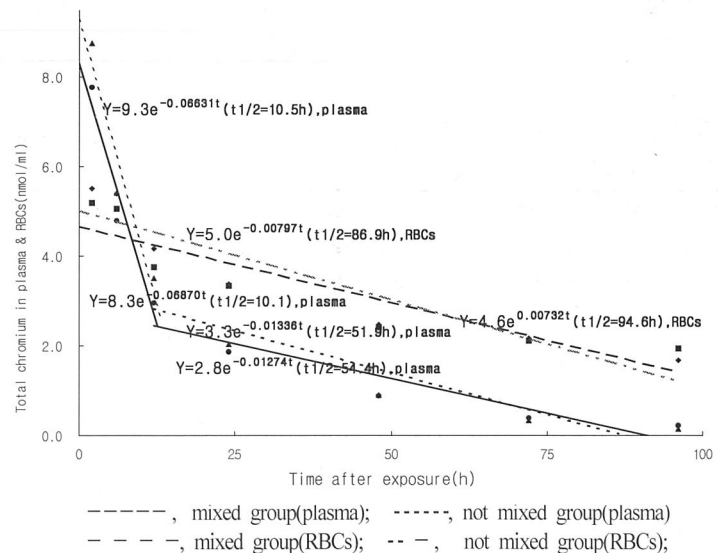


Figure 3. Chromium clearance from plasma following intravenous injections of soluble chromium compounds.

### 4. 장기의 총크롬 농도

수용성 6가와 3가를 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 간에 있어서 96 시간

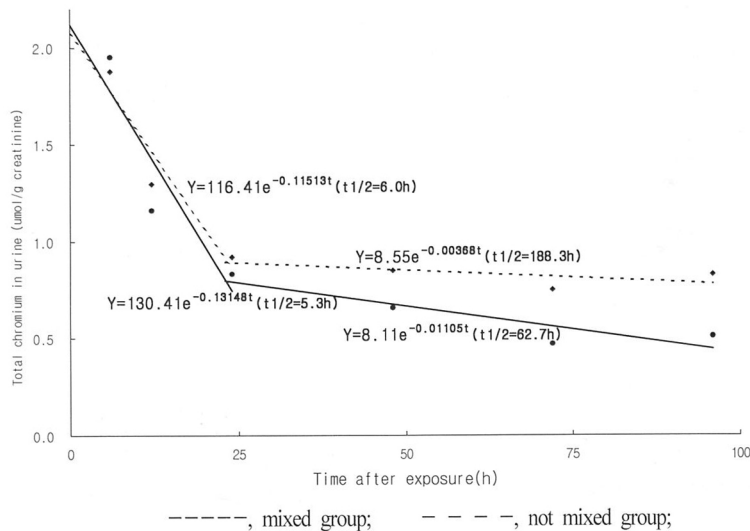


Figure 4. Chromium clearance from urine following intravenous injections of soluble chromium compounds.

후에 장기에 축적된 총크롬의 농도를 비교하였다 (Table 7).

투여 후 96 시간이 경과된 다음 동시 투여한 군과 각각 투여한 군 간의 각 장기 (신장, 비장, 간, 폐)별로 총크롬 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 ( $p>0.05$ ) 대조군과 비슷한 농도 수준을 보였다.

mol로 투여 후 96 시간까지는 대변에서는 총크롬의 농도가 증가하지 않았다.

#### IV. 고 찰

우리 나라에서는 수용성 및 불용성 6가 크롬 화합물의 8시간 가중 평균 노출기준

을 0.05 mg/m<sup>3</sup>으로 규정하고 있으며, 2가와 3가는 0.5 mg/m<sup>3</sup>으로 각각 정하고 있다 (노동부, 1998). 그러나 대부분의 근로자들은 6가와 3가 크롬 화합물에 동시에 노출되고 있으며 이러한 동시 노출로 부터 위험의 증감이 있는지 여부에 대하여는 아직까지 아무런 정보도 없는 실정이다 (Klaassen 등, 1991). 국내의 소규모 도금 공장 작업장에는 6가 크롬과 3가 크롬이 공존하고 있다 (박동욱 등, 1993). 따라서 본 연구에서는 수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 정맥에 주사한 다음 이에 동시 노출된 군의 혈장과 적혈구, 소변, 대변, 장기에서 총크롬의 농도와 혈장, 적혈구, 소변에서 크롬의 반감기를 알아보았다. 이러한 총크롬의 농도와 반감기가 수용성 6가와 3가 크롬 화합물에 각각 노출된 군과 차이가 있는지를 비교하여 보았다.

혈장에서의 총크롬 평균 농도는 수용성 6가와 3가를 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 간에 시간대별로 총크롬의 농도는 비슷한 양상으로 빠르게 줄어들었으며 96 시간 경과 후에는 총크롬의 농도가 현저하게 줄어들었다. 총크롬의 농도는 동시 투여한 군에서 2.535 nmol/ml plasma, 각각 투여한 군에서 2.661 nmol/ml plasma로 두 군간의 평균 농도에는 차이가 없었으나 3가 만을 투여한 군에서 6가 만을 투여한 군 보다 훨씬 높은 총크롬의 평균 농도를 나타냈다.

적혈구에서의 총크롬 평균 농도는 수용성 6가와 3가를 동시에 투여한 군에서 3.547 nmol/ml RBCs, 각각 투여한 군에서

Table 7. Chromium concentration in organs after 96 hours following intravenous injections of soluble chromium compounds

Organs	Soluble Cr(VI+III) <sup>a</sup>	Soluble Cr(VI) <sup>b</sup>	Soluble Cr(III) <sup>b</sup>	Control
Kidney	0.032(0.014) <sup>c</sup>	0.044(0.056)	0.026(0.005)	0.021
Spleen	0.082(0.044)	0.054(0.064)	0.053(0.034)	0.042
Liver	0.011(0.004)	0.013(0.019)	0.005(0.002)	0.008
Lung	0.039(0.022)	0.023(0.011)	0.022(0.009)	0.019

unit,  $\mu\text{mol/g}$  organs; a, mixed group (injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat);

b, not mixed group (injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat); c, mean(SD);

n=6 (control, n=2)

Table 8. The total amounts of chromium in rats feces following intravenous injections of soluble chromium compounds

Time after exposure(hours)	Soluble Cr(VI+III) <sup>a</sup>	Soluble Cr(VI) <sup>b</sup>	Soluble Cr(III) <sup>b</sup>	Control
6	0.045(0.009) <sup>c</sup>	0.023(0.006)	0.046(0.033)	0.032
12	0.036(0.002)	0.047(0.010)	0.032(0.029)	0.031
24	0.161(0.062)	0.120(0.038)	0.135(0.028)	0.062
48	0.181(0.024)	0.323(0.008)	0.279(0.080)	0.176
72	0.185(0.113)	0.361(0.005)	0.248(0.159)	0.062
96	0.207(0.105)	0.360(0.036)	0.218(0.073)	0.179
Total amount	0.815	1.234	0.958	0.542

unit,  $\mu\text{mol}$ ; a, mixed group (injected 2.194  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat);

b, not mixed group (injected 1.097  $\mu\text{mol Cr/kg}$  rat); c, mean(SD); n=6 (control, n=2)

#### 5. 대변중 총크롬의 배설량

수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군 간에 시간대별로 크롬의 총량은 대조군 농도 수준과 비슷하였다 (Table 8). 또한 96 시간까지 대변에서 총크롬의 양은 동시 투여군에서 0.815  $\mu\text{mol}$ , 각각 투여 군에서 1.234  $\mu\text{mol}$ 과 0.958  $\mu\text{mol}$ , 대조군에서 0.542  $\mu\text{mol}$

3.405 nmol/ml RBCs로 두 군간의 평균 농도에는 차이가 없었으나 6가 만을 투여한 군에서 3가 만을 투여한 군 보다 훨씬 높은 총크롬의 평균 농도를 나타냈다. 투여 후 96 시간이 지난 다음에도 1.706 nmol/ml RBCs의 농도를 나타내 대조군의 평균 농도인 0.221 nmol/ml RBCs 보다 훨씬 높았다. 이러한 결과는 6가 크롬에 노출되는 경우에는 적혈구내의 총크롬의 농도가 더 확실한 생물학적 지표로서 유용하다 (Lewalter 등, 1985; Korallus, 1986).

소변에서의 총크롬 배설농도를 비교한 결과 수용성 6가와 3가를 각각 투여한 군에서 20.520  $\mu\text{mol/g creatinine}$ , 동시에 투여한 군에서 20.302  $\mu\text{mol/g creatinine}$ 로 두 군간의 배설농도에는 차이가 없었다. 두 군 모두에서 투여 후 6시간 경과시에 소변에서 가장 높은 총크롬의 배설농도를 보였다.

그리고 혈장과 적혈구, 소변에서 크롬의 제거율을 조사한 결과, 혈장에서는 수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군에서는 반감기가 10.1 시간과 54.4 시간, 각각 투여한 군에서는 10.5 시간과 51.9 시간으로써 반감기가 2 단계였다. 또한 적혈구에서는 수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군에서는 3.9 일, 각각 투여한 군에서는 3.6 일이었다. 본 연구에서는 두 군간에 있어서 혈액에서는 반감기가 차이가 없었으나 혈장과 적혈구를 비교해 보면 적혈구에서 반감기가 훨씬 더 길었다. 소변에서의 크롬 반감기도 2 단계로 나타났는데 수용성 6가와 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군에서는 5.3 시간과 2.6 일, 각각 투여한 군에서는 6.0 시간과 7.8 일이었다. 수용성 6가 크롬 화합물에 노출된 경우 적혈구와 소변에서 크롬의 반감기가 혈장에서 보다 훨씬 길었다. 크롬의 신체내에서의 제거율과 관련된 Bragt 등의 연구에 의하면 크롬의 반감기는 혈중에서는 5-9 일, 소변에서는 2.4-6.2 일이었다. 또 다른 연구에서는 혈중에서의 크롬의 반감기가 수용성 6가는 60 시간, 수용성 3가는 2 시간이었다 (Adachi 등, 1983). Kerger 등(1996)이 음

용수를 이용하여 사람을 대상으로 한 연구에서는 수용성 3가를 투여한 군의 소변에서는 크롬의 반감기가 4.8-15 시간, 수용성 6가를 오렌지 주스로 3가로 환원시킨 다음 투여한 군의 소변에서는 반감기가 10-19 시간이었다. 또한 수용성 6가를 투여한 군의 소변에서는 반감기가 36-43 시간으로 나타나, 수용성 6가를 투여한 군의 소변에서 크롬의 반감기가 가장 길었다. Suzuki 등(1984)의 연구결과에 의하면 폐에서의 수용성 6가 크롬의 반감기는 2 단계로 나누어져 나타났는데 크롬 화합물의 입경이 작은 경우는 31.5 시간과 737 시간, 입경이 큰 경우는 151 시간과 175 시간이었다. 수용성 3가 크롬의 반감기는 입경 크기에 무관하게 164 시간이었다.

주요 장기(신장, 비장, 간, 폐)에서 96 시간 경과 후 축적된 총크롬의 평균 농도는 대조군의 농도 수준과 비슷하였으며 장기에서 총크롬이 증가한 증거는 없었다. 이러한 결과는 크롬 화합물의 투여 농도가 매우 낮았으며, 투여 후 96 시간이 경과된 다음에 장기를 적출하여 대부분이 체외로 배출되었기 때문으로 생각된다. Suzuki 등(1984)의 연구에서는 6가 크롬 화합물에 노출된 후 18 시간 이내에 신장과 간 등의 장기에서는 크롬 농도가 급격히 줄었으며 100 시간 경과 후에는 간, 심장 등에서는 3가 크롬 노출군과 비슷한 수준이었다.

대변에서의 총크롬 배설 농도는 수용성 6가와 3가를 동시에 투여한 군에서는 평균 0.815  $\mu\text{mol/total dry feces}$ , 각각 투여한 군에서는 평균 2.192  $\mu\text{mol/total dry feces}$ 로 대조군의 평균 농도 수준인 0.850  $\mu\text{mol/total dry feces}$ 와 비교해 보면 투여 후 96 시간까지는 대변에서 총크롬의 농도가 증가하지 않았다.

본 연구에서 크롬에 노출되지 않은 대조군에 있어서 크롬의 농도는 혈장에서 8.6  $\mu\text{g/l plasma}$  (범위 0.7-24.9), 적혈구에서 9.2  $\mu\text{g/l RBCs}$  (범위 5.5-25.5), 소변에서 96.1  $\pm$  53.1  $\mu\text{g/g creatinine}$  (범위 53.1-194.7), 대변에서는 6.4  $\pm$  0.6  $\mu\text{g/g dry feces}$  (범위 5.3-6.99)로 나타났다.

## V. 결 론

본 연구는 쥐의 정맥을 이용하여 수용성 6가와 수용성 3가 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 수용성 6가와 3가를 각각 투여한 군간의 크롬의 분포와 배설의 차이를 비교하였다. 수용성 크롬 화합물을 동시에 투여한 군과 각각 투여한 군의 합간에는 혈장, 적혈구, 소변, 장기에서 시간대별 총크롬의 농도에는 차이가 없었다. 소변으로 총크롬의 반감기는 노출 후 24 시간까지는 비슷하였으나, 96 시간까지는 동시에 투여한 군에서 반감기가 62.7 시간으로 각각 투여한 군의 반감기 188.3 시간 보다 짧았다.

이상의 결과를 종합해 보면 수용성 6가와 3가 크롬 화합물에 동시에 노출되는 경우에 있어서 각각에 노출될 때와 시간대별로 체내의 크롬 농도 분포에는 차이가 없었다. 다만 소변에서의 크롬 반감기는 동시에 노출되는 경우가 각각 노출되는 경우 보다 짧았다.

## REFERENCES

- 노동부. 화학물질 및 물리적 인자의 노출 기준. 노동부 고시 제97-65호; 1998
- 노재훈, 김치년, 김춘성, 김규상. 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용한 3가, 6가 크롬의 동시정량에 관한 연구. 한국산업위생학회지 1994; 4 (2): 189-197
- 노재훈, 김치년. 크롬 노출에 의한 건강장해 및 생물학적 지표. 한국의 산업의학 2000; 39(3): 109-121
- 문영한. 도금사업장의 건강장해 예방대책. 안전보건정보 1989; 1: 69
- 박동욱, 박두용, 신용철, 오세민, 정규철. 일부 영세 도금사업장의 국소배기 성능과 공기중 총크롬, 6가 크롬 및 니켈농도와 관계분석. 한국산업위생학회지 1993; 3(1): 68-77
- 박정균, 노재훈, 이경중, 문영한. 도금 작업장 근로자의 건강장해. 대한산업의

- 학회지 1989; 1(2): 218-227
- 유병철, 손병철, 전진호, 손혜숙, 한용수, 이채언, 정운. 크롬 취급 사업장의 작업환경 및 근로자 폭로 실태에 관한 연구. 예방의학회지 1994; 27(3): 517-530
- 이은정, 노재훈, 원종욱, 전미령, 조명화, 김치년. 전처리방법에 따른 불용성 6가 크롬 분석에 관한 연구. 한국산업위생학회지 1996; (6)2: 292-300
- Adachi S, Yoshimura H, Miyayama R, Katayama H. Effects of chromium compounds on the respiratory system. 2. Difference between water soluble hexavalent and trivalent compound. Japanese Journal of Industrial Health 1983; 25(3): 149-154
- American Conference of Governmental Industrial Hygienist(ACGIH). Threshold limit values and biological exposure indices, ACGIH, Cincinnati, OH; 2000
- Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. The laboratory rat. Volume I. Biology and diseases, American college of laboratory animal medicine series, New York: Academic press; 1979
- Clayton GD, Clayton FE, Beliles RP, David RM, Morgott DA, O'Donoghue JL, Sandler H, Topping DC. Patty's industrial hygiene and toxicology (volume II, part c), fourth ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1994. p.1973-1983
- Department of Labor. Occupational health guideline for chromic acid and chromates, 1978
- Environment Protection Agency. Reviews of the environmental effects of pollutants. III. Chromium. US Environmental Protection Agency. Washington D.C. 1978; EPA 600/1-78-023
- Hayes AW. Principles and methods of toxicology. second edition. New York: Raven Press; 1989
- Lewalter J, Korallus U, Harzdorf C, Weidemann H. Chromium bond detection in isolated erythrocytes: A new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health 1985; 55: 305-318
- Kaufman DB, Dinicola W, McIntosh R. Acute potassium dichromate poisoning: Treated by peritoneal dialysis. Am J Dis Child 1970; 119: 374-376
- Kerger BD, Paustenbach DJ, Corbett GE, Finley BL. Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in human following ingestion of a bolus dose in drinking water. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 141(1): 145-158
- Kerger BD, Finley BL, Corbett GE, Dodge DG, Paustenbach DJ. Ingestion of chromium(VI) in drinking water by human volunteers: absorption, distribution, and excretion of single and repeated doses. J Toxicol Environ Health 1997; 50: 67-95
- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett & Doull's Toxicology. International Edit, 1991
- Korallus U. Chromium compounds: Occupational health, toxicological and biological monitoring aspects. Toxicol Environ Chem 1986; 12: 47-59
- National Institute of Safety and Health (NIOSH): A NIOSH technical report: Guidelines for air sampling and analytical method development and evaluation, DHHS(NIOSH) pub. Cincinnati, Ohio; 1995. p.65-66
- Rothery E. Analytical methods for graphite tube atomizers. Varian Australia Pty Ltd, 1988
- Sheehan P, Ricks R, Ripple S, Paustenbach D. Field evaluation of a sampling and analytical method for environmental levels of airborne hexavalent chromium. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 57-68
- Suzuki Y, Homma K, Minami M, Yoshikawa H. Distribution of chromium in rats exposed to hexavalent chromium and trivalent chromium aerosols. Industrial Health 1984; 22: 261-277
- Wexler P, Gad SC, Hartung R, Henderson RF, Krenzelok EP, Locey BJ, Mehendale HM, Plaa GL, Pope C, Witschi H. Encyclopedia of toxicology(volume 1). Academic Press, 1998
- WHO. International programme on chemical safety, Environmental health criteria 61(chromium), World Health Organization; 1988