

수은배출에 대한 라이포익산의 효과

최종순

고신대학교 의과대학 가정의학과

The Effect of Lipoic Acid on Mercury Excretion

Jongsoon Choi

Department of Family Medicine, Kosin University College of Medicine
34 Amnam-Dong, Suh-Ku, Busan, 602-702, South Korea

Abstract

Background : Humans are exposed to mercury via many different routes and in different forms. Exposure of the general population and study of that people were investigated many times. But, the treatment of mercury exposure and mercury intoxication is limited, so chelators such as BAL, DMPS, DMSA should be considered in patients with acute symptoms resulted from the central nervous system due to confirmed mercury poisoning. In this paper, We report our experiments evaluating the effects of oral alpha lipoic acid on the mercury excretion.

Methods : This study has been reviewed in the clinical findings of 213 patients aged 30-80 who visited Kosin University Gospel Hospital during 7 months from march to october in 2008. We measured hair mercury levels at initial visit and at 3-4 months after the oral alpha lipoic acid(600mg/day) treatment.

Results : The number of patients has initial hair mercury level over 1.8 ppm were 56 patient among 213 patients, and 40 patients rechecked hair mercury level. 20 patients who have hair mercury level over 1.8 ppm treated by oral alpha lipoic acid for 3 months and rechecked hair mercury level, 20 patients without alpha lipoic acid treatment. The vitamin treatment group has a hair mercury level decrease three times.

Conclusion : The alpha lipoic acid oral treatment significantly decreased the level of hair mercury.

Key words : Mercury, Alpha Lipoic acid, Hair analysis

서론

수은은 지난 수세기 동안 상업적으로 그리고 의료에 널리 사용되어온 금속이다.¹⁾ 과거에는 의료적 목적으로 많이 사용되었던 구성성분이고, 현재에도 병원에서는 치메로살이나 혈압계의 커프에 사용되며, 상업적으로는 배터리, 스위치, 형광전구 등의 생산에 사용되어지고 있다.¹⁾ 그래서 이와 관련한 사고와 직업적 노출을 통한 수은에 노출이 있어왔다. 하지만 일반 인구에서의 수은 중독에 대한 노출원은 주로 첫째 생선의 섭취, 둘째 치과용 아말감, 셋째 백신예방접종¹⁾으로 생각할 수 있다. 생선섭취나 치과용 아말감으로 인한 수은노출은 지난 수십 년 동안 연구되어온 내용이며, 백신예방접종을 통한 수은노

출은 그나마 최근에 대두된 문제이다.¹⁾

현재 시행되고 있는 수은중독에 대한 치료는 EDTA(Ethylendiamine tetraacetic acid) 등을 이용한 chelating 치료가 주이며 몇몇 보고에서는 셀레늄과 비타민 E를 이용한 치료효과에 대하여서도 발표된 바가 있으며 만성 수은독성을 줄이는데 큰 효과가 있다는 보고도 있었다.²⁾ 하지만, chelating 치료는 공기나 혈액, 소변에서 수은중독의 증거가 있으며, 수은중독으로 인한 급성 중추신경계 증상이 있을 경우에 고려되는 치료방법이다. 따라서 수은중독과 관련 있을 것으로 생각되는 여러 가지 특별한 이유를 설명할 수 없는 임상증상(감정변화, 만성피로, 불면, 불안초조, 식욕저하, 어지러움, 우울증, 화를 잘냄)등이 있을 경우에는 검사상 이상이 없다는 이유로 특별한 치료를 하지 않는 것이 보통이다. 이러한 증상이 있을 경우 일차의료에서 쉽게 접근할 수 있는 수은중독의 치료에 대해서는 아직 연구된 바가 없다.

알파 라이포익산은 강력한 항산화제로서 lipid

교신저자 : 최 종 순
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 가정의학과
TEL : 051-990-6155
E-mail : fmcjs@naver.com

peroxidation을 억제하고, 백혈구 내에서 H_2O_2 생성을 억제하여 당뇨병성 다발성신경병증의 치료에 널리 사용되어져 왔다.³⁾ 또한 Grunert⁴⁾가 mercuric chloride를 투여한 뒤 알파 라이포익산을 투여한 쥐와 투여하지 않은 쥐의 사망률을 비교하여 라이포익산을 투여한 쥐에서 의미 있는 사망률의 감소를 보고하였으며, 그 외의 중금속 중독을 예방하는데도 도움을 줄 수 있다고 보고하였다. 이에 본 연구에서는 알파 라이포익산의 경구 복용을 통한 신체 내 수은축적(모발검사를 통한 조직 내 수은농도)의 개선 효과에 대하여 연구를 수행하였다.

방 법

1. 연구대상

2008년 3월부터 2008년 10월까지 일개대학병원 일차 의료기관을 방문한 30-80세 사이의 총 213명을 대상으로 하였다. 최초의 모발검사에서 수은이 1.8 ppm 이상인 경우가 56명이었고, 그중 16명(라이포익산 경구투여: 7명, 라이포익산 비경구투여: 9명)은 2차 모발검사에 응하지 않아 연구에서 제외하여 40명이 연구대상이었고, 40명중 환자 면담 시 라이포익산의 효과에 대해서 설명하고 투여를 원하여 라이포익산을 경구투여한 사람이 20명, 라이포익산 투여를 원하지 않아 투여 하지 않은 사람이 20명이었다. 또한 40명 모두에게 수은에 노출 될 수 있는 여러 상황들을 같이 설명하였다. 본 연구에서는 이 두 군을 대상으로 라이포익산 경구투여를 통한 조직 내 수은농도의 차이에 대하여 연구하였다. 일반인에서 수은노출의 정도를 파악하기위해 수은에 노출된 환경에서 근무하는 사람은 제외시켰다.

2. 연구방법

외래를 방문한 환자를 대상으로 모발검사를 하였고, 모발은 뒤 정수리와 목덜미 부근에서 최소 3-4군데에서 샘플을 채취하였고, 모근으로부터 3-4cm 이내의 모발을 검체로 하였다. 채취한 검체의 양을 최소 60mg 정도로 하였으며 이 조건을 만족할 때 적절한 검체로 하여 검사하였다. 채취된 모발은 외부오염을 제거하기 위하여 세척을 하여 공해나 먼지, 땀, 각종 헤어제품으로 인한 오염 및 불순물로 인한 불석결과의 오류를 제거하였다. 이후 유도결합 플라즈마 분석법으로 분석을 위하여 사전에 고형상태의 모발을 액체 상태로 만들기 위해 모발에 적절

한 산을 가하고, 마이크로파를 이용한 기기를 이용하여 액체 상태로 녹여 유도결합플라즈마 질량분석기로 분석을 하였다.

상기 검사절차는 MEDINEX-korea를 통하여 이루어졌다. 메디넥스사의 모발 내 수은농도의 정확도는 표준시료로 측정된 인증 값이 평균:2.16, 불확도:± 0.21 이고, 측정값이 평균 1.95로 메디넥스사의 모발 내 수은농도 검사에 대한 정확도는 신뢰할 만 하였다.

모발 내 수은농도는 1996년 WHO(World Health Organization, 세계보건기구)에서 0.5~2.0 ppm으로 기준치를 정해놓았으며, 국제원자력기구에서는 모발 내 수은농도의 허용치(정상치)를 1.0 ppm으로 정해놓은 상태이다. 모발 내 수은농도는 나라마다 약간의 차이가 있어 현재 일본에서는 1.6 ppm으로 정해놓은 상태이다. 국내 모발 검사 기준도 1.0 ppm 과 1.5 ppm 두 가지로 통용되고 있어, 본 연구에서는 국내 모발검사 기준보다도 높은 1.8 ppm을 기준으로 하여 이보다 높을시 모발 내 수은농도가 정상보다는 높은 것으로 하여 연구하였다.

초진 시 모발검사를 시행하여 수은(Hg)이 정상 범위 이상(> 1.8 ppm)인 40명 중에서 20명은 라이포익산을 복용하지 않고 3개월 후에 재검사를 하였고, 20명은 라이포익산 600mg을 하루 한번 경구 복용하고 3개월 후에 재검사를 시행하였다. 라이포익산은 부광제약에서 생산되는 치옥타시드 정제를 사용하였다.

3. 분석방법

통계방법은 SPSS(Statistical package for the social sciences) 프로그램을 이용하여 두 그룹의 모발 내 수은농도의 변화를 비 모수 검정인 Mann Whitney(U) test를 실시하여 P-value가 0.05 이하일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

모발검사 상 정상범위의 수은농도에 대한 국내기준이 아직까지 명확하게 정해진 것이 없지만 WHO 및 국제원자력기구의 기준치 등을 참고로 하여 1.5~1.8 ppm 미만인 경우를 정상범위라고 가정하였을 때, 1차 모발검사를 시행한 213명중 수은농도가 1.8 ppm 이상인 경우가 56명으로 전체의 26.8%나 되었고, 이는 생각보다 많은 사람에게서 수은에 노출되어 있다는 것을 보여준다. 이중 16명

은 2차 모발검사에 응하지 않아 연구에서 제외하였다.

1. 성별 및 연령별 분포

40명의 연구대상자 중 라이포익산을 경구투여한 군(20명)은 여자가 8명, 남자가 12명이며, 라이포익산 비투여군(20명)은 여자가 4명, 남자가 16명이었다. 두 군에서 평균연령은 대조군 48.6세, 치료군 51.8세이었다. 두 군 간의 성별, 연령별, 체중별, 흡연 유무에 따른 유의한 차이는 없었다.(Table 1)

Table 1. Sex, age history of patient

	Control group(N=20)	Treatment group(N=20)	P
Sex			
Male	16(80%)	12(60%)	0.173 [†]
Female	4(20%)	8(40%)	
Age(years)			
30~39	3(15%)	0(0%)	0.062 [†]
40~49	10(50%)	8(40%)	
50~59	5(25%)	6(30%)	
60~69	1(5%)	3(15%)	
≥70	1(5%)	3(15%)	
Weight(kg)			
40≤Wt<50	1(5%)	1(5%)	0.475 ^{††}
50≤Wt<60	2(10%)	3(15%)	
60≤Wt<70	11(55%)	12(60%)	
70≤Wt<80	5(25%)	3(15%)	
80≤Wt<90	1(5%)	1(5%)	
Smoking history(years)			
Smoking	9(45%)	12(60%)	0.535 ^{††}
Non-smoking	11(55%)	8(40%)	

[†]:Mann-Whittney U test

^{††}:Kruskal-Wallis test

^{†††}:t-test

^{†††}:X2-test

2. 수은농도의 변화

대조군에서의 1차 검사 상 모발 내 수은농도의 평균 및 표준편차는 2.374± 0.363 ppm, 치료 군에서의 1차 검사 상 모발 내 수은농도의 평균 및 표준편차는 2.410± 0.378 ppm 이었으며, 대조군에서의 2차 검사 상의 모발 내 수은농도의 평균 및 표준편차는 2.359± 0.460 ppm, 치료군에서의 2차 검사상의 모발 내 수은농도의 평균 및 표준편차는 2.020± 0.521 ppm 이었다. 대조군과 치료군의 1차 모발검사 상에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나(P=0.783) 2차 검사 상에선 통계적으로 유의한 차이를 보였다.(P= 0.024) 즉 라이포익산을 하루 600mg 경구 투여한 치료군에서 모발 내 수은농도의 감소에 효과

가 있는 것으로 나왔다.(표 2) 라이포익산을 경구투여 받은 환자 중 부작용을 호소하여 경구투여를 중단한 환자는 없었다.

Table 2. Comparison of Hg concentration in hair after oral medication of lipoic acid

	1st test		2nd test		P
	Mean ± SD (ppm)	SD	Mean ± SD (ppm)	SD	
Control group	2.374± 0.363		2.359± 0.460		0.024 [*]
Treatment group	2.410± 0.378		2.020± 0.521		

^{*}Mann-Whittney U test

고 찰

모발은 대체적으로 하루에 0.3 mm 정도 자라나며, 따라서 한 달에 약 1 cm 정도 자라난다.⁵⁾ 두피로부터 약 3 cm 정도의 검체로 모발검사를 하여 비타민 경구투여 후 3개월 만에 모발조직 내 수은농도를 측정하였다.

본 연구에서 모발 내 수은농도가 1.8 ppm 이상으로 높은 경우 3개월 동안 경구로 라이포익산을 투여하여 모발 내 수은 농도를 의미 있게 감소시킬 수 있음을 관찰할 수 있었다.

이전의 연구에서 비타민 C, 글루타치온(glutathione), 라이포익산의 단독 혹은 병용투여가 동물실험에서 쥐의 뇌와 신장에서의 수은(elemental mercury)의 양을 감소시키지 못했다는 결과가 있었다.⁶⁾ 하지만 이 연구를 비롯한 몇몇의 연구에서는 사람을 대상으로 하지 않았다는 제한점과 유기수은에 대한 이러한 물질들의 해독작용에 대하여서는 설명하지 못한 제한점이 있다.⁶⁾ 1992년도의 한 연구에서는 쥐에서 라이포익산을 혈관 투여한 결과, 글루타치온과 수은의 담즙배설을 촉진시킨다고 보고하였다.⁷⁾

이에 본 연구에서는 단기간의 경과관찰 및 순응도를 고려하여 라이포익산 경구투여로 수은중독에 대한 효과를 연구하게 되었다.

수은은 여러 중금속 중에서 매우 독성 있는 물질중의 하나이며, 다른 중금속들 보다 신체 내에서 배출되는데 오랜 시간이 걸린다는 문제점들을 가지고 있다.⁸⁾ 비록 모발검사가 제한적이긴 하였지만 모발검사를 통한 체내 수은농도의 측정은 수은 노출에 대한 위험이 높은 사람

들에게서 간단하면서도 손쉽게 행해질 수 있다.⁹⁾ 그리고, 중금속에 대한 혈액검사는 일반인에게서 선별검사로서 수행하기 힘들뿐만 아니라 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫 번째는 혈액은 단순한 이동매체라는 점이다. 두 번째로는 혈액은 항상성이 유지되고 있다는 점이다. 그래서 혈액에 반영되는 성분들의 변화는 세포와 조직에서의 변화가 나타난 이후에 나타나며 항상성유지로 인한 효과로 체내 이상 수준에 있더라도 급세 조직 내로 평형을 이루어 혈액에서는 정상으로 나타날 수 있다. 이러한 이유로 모발검사를 통한 수은농도의 측정이 의미가 있을 것으로 보여 진다.⁵⁾

인류에서의 수은의 노출은 어류의 소비(메틸수은)를 통하여, 직업적으로(ionic mercury 와 수은증기), 백신(에틸수은), 그리고 치과용 아말감(수은증기)등을 통하여 이루어진다.¹⁰⁾ 이중에서도 다량의 해양식물을 섭취하거나 직업적으로 수은에 노출될 위험이 있는 작업환경에서 일하는 사람이 아닌 경우에는, 대부분의 노출은 치과용 아말감을 통하여 이루어진다.¹¹⁾ WHO의 전문가협의회에 따르면 하루 아말감을 통한 수은증기에 노출되는 양은 약 3마이크로그램에서 17마이크로그램이라고 보고하고 있으며, 이것은 다른 모든 원인에 의한 수은노출의 양이 약 2.6마이크로그램 정도 되는 것에 비교하면 아주 많은 양일 수가 있다.¹⁰⁾ 아말감충전은 사람이나 동물의 신장에 축적되어 심각한 신장 기능의 감소와 연관이 있는 것으로 보고된다.¹²⁾

그리고 매일 어류를 즐겨먹는 사람들에게서 일주일에 몇 번밖에 어류를 먹는 사람에 비해 높은 수은수치를 보이며, 이 결과가 초식성의 어류를 즐겨먹는 계절에 비해 육식성의 어류를 먹는 계절에 좀 더 높게 나와 생태계를 통한 수은 축적을 확인하는 결과를 보여준 연구결과도 있다.¹³⁾ 수은에 노출되어 거의 증상을 나타내지 않았거나 증상이 없었던 산모들이었다 하더라도 모체의 태반을 통해 노출된 영아들에게서 심각한 발달상의 장애나 신경학적인 비정상이 보고 되어왔다.¹⁴⁾ 이것은 태아가 발달 과정에서 수은에 매우 취약하며, 뇌-혈관 장벽(blood-brain barrier)이 완전하지 못하며, 메틸 수은 배설 능력의 결핍 때문일 것으로 생각된다.

이상의 다양한 경로로의 수은 축적에 대한 위험성이 상존하는 현실에서 수은 축적으로 인한 비 특이적인 수은중독증상을 나타내는 경우 구체적인 치료적 접근이 어려운 실정이다. 기존의 Chelation 치료는 공기나 혈액, 소변에서 수은중독의 증거가 있으며, 수은중독으로 인한

급성 중추신경계 증상이 있을 경우에 고려되는 치료 방법이며¹⁵⁾, 대표적인 Chelating agent로 알려진 DMPS(Dimercaptopropane-1-sulphonate)나 DMSA(Dimercaptosuccinic acid)는 드물지만 심각한 부작용과 혼하면서도 경미한 부작용을 각각 나타내는 것으로 알려져 있어¹⁶⁾ 급성 수은 중독증상을 나타내는 경우 이외에는 사용하는 것이 쉽지 않다. 더군다나 경미한 수은 중독 관련 증상이 있을 경우 이에 대한 치료적 접근과, 경미한 수은중독의 장기적인 인체에의 해로운 영향에 대하여 아직 이렇다 할 연구결과가 없어 본 연구에서 라이포익산 경구투여를 통한 체내 수은농도의 감소는 큰 의미가 있는 것으로 보여 진다. 즉 각 장기 내의 수은농도를 측정하지 않았고, 소변 및 대변에서의 수은농도를 측정하지 않아 정확한 기전은 알 수 없지만 담즙을 통한 수은배설이 라이포익산의 혈관투여가 아닌 경구투여 만으로도 촉진된다는 것을 추정할 수가 있다.⁷⁾ 이는 라이포익산의 경구투여로 신체의 조직 내 수은농도의 감소를 기대할 수 있는 근거가 될 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 일개 대학병원을 방문한 환자들을 대상으로 하여 무작위 추출 연구하였고, 이들 중 모발의 수은농도가 기준치보다 높은(1.8ppm 이상) 환자들을 대상으로 하였기 때문에 이들에게서 연구이전의 수은농도증가와 관련한 증상의 확인은 개별적으로 이루어지지 않았고, 라이포익산 치료 이후의 수은농도 감소와 관련한 증상경감의 확인도 이루어지지 않았다는 것이다. 즉, 경미한 정도의 수은중독을 가진 환자들에게서 비타민 경구 투여를 통하여 수은농도를 감소시킨 경우 수은중독관련증상에 변화가 있는지 확인하지 못한 제한점이 있다. 둘째, 라이포익산 경구투여군의 숫자가 20명으로 적어서 연구 결과를 일반화시키기 어렵다는 제한점을 갖는다. 셋째, 라이포익산 경구투여로 인한 요중 수은배출의 증가를 확인하는 과정의 결여 등의 제한점을 갖는다. 넷째, 중요한 bias인 생선 및 조개류 섭취횟수와 아말감 치료횟수에 대해 조사하지 못한 제한점을 갖는다. 앞으로 더 많은 연구대상자를 포함하는 잘 고안된 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서 모발 수은농도가 1.8 ppm 이상인 사람들에서 라이포익산을 경구 복용한 군이 복용하지 않은 군

(대조군)에 비해 3개월 후 모발 재검사상 의미 있는 수은 농도의 감소를 보여, 정확한 기전을 알 수 없지만 라이포익산의 경구투여가 담즙을 통한 체내 수은배출에 효과가 있는 것으로 생각되어지며, 앞으로 라이포익산의 수은배출 기전에 대한 연구들이 필요할 것으로 보여진다.

- 15) Deborah Saint-Phard, Brent Van Dorsten : Mercury toxicity: clinical presentations in musculoskeletal medicine. Orthopedics Apr 27, 4; proquest medical library p394, 2004
- 16) Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Zhaof Xu, Hurlbut KM : Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. Toxicology 97:23-28, 1995

참고문헌

- 1) Thomas W. Clarkson, Laszlo Magos, Gary J. Myers : The toxicology of Mercury- current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med 349:1731-1737, 2003
- 2) Howard E. Ganther : Modification of Methylmercury toxicology and metabolism by selenium and vitamin E: possible mechanisms. Food Chem Toxicol 39(10):967-980, 2001
- 3) Peimian OU, Hans J. Tritschler, Simon P. Wolff : Lipoic acid: A Therapeutic metal-chelating antioxidant? Biochemical Pharmacology 50:123-126, 1995
- 4) Grunert, R : The effect of DL-alpha-lipoic acid on heavy metal intoxication in mice and dogs. Archives of Biochemistry and Biophysics 86:190-194, 1960
- 5) 오한진 : 모발검사의 허와 실. 가정의학회지 24:781-785, 2003
- 6) H. Vasken Aposhian, Daniel L. Morgan, H. L. Sam Queen, Richard M. Maiorino, Mary M. Aposhian : Vitamin C, glutathione, or lipoic acid did not decrease brain or kidney mercury in rats exposed to mercury vapor. Journal of Toxicology 41(4) 339-347, 2003
- 7) Gregus Z, A. Stein, F. Varga, and C. Klaassen : Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathion and metals. Toxicology and Applied Pharmacology 114(1):88-96, 1992
- 8) Clarkson T : The toxicology of mercury. Crit Rev Clin Lab Sci 34:369-403, 1997
- 9) Bencko V : Use of human hair as a biomarker in pollutants in occupational and environmental settings. Toxicology 101:29-39, 1995
- 10) Pizzorno Murray. Functional Toxicology. Natural medicine 3rd Churchill livingstone 2005; 595-604.
- 11) Friberg L : Inorganic mercury. In World Health Organization, ed. Environmental Health Criteria 118. Geneva:WHO, 1991.
- 12) Boyd ND, H. Benediktsson, MJ Vimy, DE Hooper, FL Lorscheider : Mercury from dental "silver" tooth fillings impairs sheep kidney function. Am J Physiol 261:1010-1014, 1991
- 13) Dolbec J, Mergler D, Larribe F, Roulet M, Lebel J, Lucotte M : Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population. Brazil. Sci Total Environ 23;271(1-3):87-97, 2001
- 14) Morrisette J, Takser L, St-Amour G, Smargiassi A, Lafond J, Mergler D : Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. Environ Res 95(3):363-374, 2004