

驅鼠劑 RH-787(N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenylurea)

이 췌장에 미치는 影響*

—1 剖檢症例報告 및 實驗的 補完—

Effect of Rodenticide, RH-787, on Islets of Pancreas

서울대학교 醫科大學 病理學教室 및 內科學教室

朴聖會 · 金勇一 · 安亘煥 · 李尙國 · 尹光善 · 閔獻基

緒 論

驅鼠劑 RH-787(N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenylurea)은 1974년에 美國에서 제조된 후 1976年初부터 國內에서 驅鼠用으로 農協을 通하여 配布 사용되어 왔다. 한편 이를 自殺目的으로 服用함으로써 高血糖, 糖尿 및 케톤노등, 糖尿病과 類似한 經過를 取한 후 死亡하는 症例가 몇몇 國內病院에서 報告되어 왔으며(李, 1976; 白等, 1976) 同驅鼠劑의 作用機轉에 關係해서도 여러가지로 추정 검토되어 왔으나 臨床的인 假定에 불과한 것이거나 또 포도당 대사과정 특히 glycolysis의 장애로 이해되어 있다. 製造會社의 實驗報告에 의하면 이 RH-787은 nicotinamide 拮抗物質로 作用하며 antidote로서 많은 量의 nicotinamide를 投與한 白鼠에서 死亡率이 현저히 低下되었다고 한다.(Rhom & Hass Co, 1974)

著者들은 驅鼠劑 RH-787을 自殺用으로 服用한 후 高血糖, 糖尿, 케톤노 등 糖尿病과 類似한 症狀를 나타내었던 1 剖檢症例를 經緯한 바 從來의 推定이나 報告와는 全然 다른 所見을 얻었으며 췌장 Langerhans島의 選擇的인 病變을 主로하고 있다. 따라서 이 病理學的 特性和 發生機轉을 檢定 補完하기 위하여 動物實驗을 施行하여 그 結果를 比較 檢討코지 한다.

剖 檢 症 例

臨床經過要約 患者는 40세된 女子로서 가정불화로 인하여 自殺目的으로 RH-787(2%) 1봉지(100 gm용량)를 服用하였다. 복용직후 腹痛, 惡心, 嘔吐가 나타났으며

* 本論文의 要旨은 1976年 10月 14日 第28次 大韓病理學會學術大會에서 發表되었음.

(1976年 12月 20日 接受)

個人醫院에서 대중요법으로 治療를 받던 중 血糖이 增加하고 意識이 혼미하여져 糖尿病性 昏睡상태하에서 本院으로 옮겨져 왔다.

入院時 患者는 혼수상태였으며 血糖은 250 mg%, 糖尿(+)이었으며, 케톤體가(+)로 검출되었다.

表 1에서 보는 바와 같이 비정상적인 검사소견은 사망전까지 비슷한 정도로 계속되었고 또한 入院 8日째부터 血色素尿症이 觀察되었다. 흉부 X線, 心電圖, 肝機能檢査 그리고 血中尿素窒素등은 정상범위였다.

Table 1. Pertinent Laboratory Data of the Autopsy Case

Test	Hosp. day	1st	2nd	6th	8th	9th
Blood Sugar(mg%)		250	230	210	250	250
S.G.		1.025		1.021		1.014
Albumin		+	±	+	+	++
Sugar		++	+	++	++	++
Acetone		++	+	++	++	++

이후 本院에서는 수액요법, 인슐린요법, 그리고 전해질교정등 적극적인 治療를 받았음에도 不拘하고 入院 第六日부터 呼吸音이 감소되었으며 X線撮影상 肺炎性浸潤像을 보이고 高熱과 白血球增多症을 동반하다가 入院 第九日(發病 18日후)에 死亡하였다.

剖檢所見

外見上 正常的인 發育과 榮養狀態를 가진 女子患者로서 전신피부에는 特記할 所見이 없고 다만 腹部는 膨滿되어 있었다. 鞏膜은 정상이었으며, 左右兩側 瞳孔은 圓形 同大이었다. 腹膜腔에는 약 300cc의 高蛋白性 체액 貯溜를 보였으나 漿膜은 平滑하였다. 左右兩側 胸膜腔에는 液性滲出物이나 섬유성유착도 없었다.

心 및 大動脈: 心의 크기는 正常이며 重量은 265gm

이었다. 心囊에는 약 15cc 가량의 血性滲出液으로 차 있었고 心內膜, 心筋層 그리고 心外膜에는 特記할 所見이 없었다. 辦膜들은 正常이었고 心-大脈管에도 異常所見은 없었다. 顯微鏡的으로 心筋層間質의 경미한 水腫 그리고 心筋의 退行性變化를 보였다.

肺 및 氣管 : 右肺 全葉과 左肺 下葉의 심한 浮腫과 鬱血을 보였고 그 重量은 右肺가 710gm 左肺가 355gm 이었다. 氣管 및 氣管支에서는 粘膜의 鬱血外에 다른所見을 보이지 않았다. 顯微鏡的으로 肺胞間毛細血管의 심한 充血을 보이고 肺胞內腔에는 炎症滲出物 特히 中性白血球, 섬유소, 박테리아群 그리고 많은 赤血球等으로 가득 차 있어서 急性氣管支性肺炎의 所見을 보였다.

肝 및 膽管系 : 肝은 正常크기로서 그 重量은 1230gm 이었고 表面은 平滑하였다. 肝은 저항없이 잘리워졌고 剖面에서 正常 肝葉像은 觀察할 수 있었으며 肝實質에 特記할 異常所見이 없었다. 담낭을 포함하는 肝外膽管系의 異常所見은 없었다. 顯微鏡的으로 肝細胞의 경미한 脂肪變性이외에 特記할 所見은 없었다.

脾 : 脾의 重量은 65gm이었고 肉眼的으로나 顯微鏡的으로 特記할 異常所見이 없었다.

膵 : 剖檢時 가장 기대했던 膵에서 肉眼的으로는 크기, 色調, 重量 그리고 切面등 모두 正常이었다. 顯微鏡的으로 外分泌組織은 中等度の acinar ectasia를 보이고 好酸性 分泌物質의 淤溜를 보였을 뿐이다. 그러나 內分泌系에서는 Langerhans嶋을 選擇的으로 침범 膵嶋細胞의 심한 細胞融解를 일으켜 膵嶋을 觀察할 수 없을 정도로 全體의인 膵嶋의 수치 감소를 가져왔고 겨우 觀察된 膵嶋에서도 細胞成分의 심한 감소를 일으켰다. (第 1도참조) Gomori 顆粒染色에서 선홍색 과립을 가진 α -細胞는 觀察되나 자주색 과립을 가진 β -세포는 전혀 보이지 않았다. (第 3圖참조)

腎 : 左右 兩腎의 重量은 각각 153gm, 140gm이었고 腎被膜은 용이하게 막리 되었으며 皮質은 약간 창백해져 있었다. 剖面에서 皮質이 약간 두꺼워져 있었고 髓質에는 심한 鬱血이 있어 皮髓質境界가 뚜렷하였다. 顯微鏡的으로 近位曲細尿管의 擴張, 上皮細胞의 평평화 및 退行性變化를 보이고 髓質部位에서 赤血球 및 血色素圓柱와 tubulorrhexis의 所見 및 毛細血管의 심한 鬱血 등 急性細尿管壞死의 所見을 보였다.

剖檢診斷

- 膵嶋 β -細胞의 細胞融解와 顆粒減少
- 氣管支性 肺炎, 兩側性
- 肺鬱血 및 浮腫, 兩側性
- 急性 細尿管性 腎症

— 副腎皮質의 脂肪消失

動物實驗

가. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

本實驗에 사용된 動物은 체중 250~300gm의 건강한 雄性白鼠로서 약 5日동안 一定飼料로 實驗條件을 조정 한 후 격리 사육하였다.

2. 驅鼠劑 RH-787

農協에서 配布한 RH-787(2%제제)를 갈아 증류수에 희석 각 動物의 重量에 따라 定량한 후 Nelaton catheter를 사용하여 經口投與하였다. 白鼠의 MLD₅₀의 決定은 本製劑 製造會社의 實驗報告에 따라 18mg/kg로 計算하였다.

3. 實驗群

ㄱ) 急性 中毒群 : 4×MLD₅₀의 RH-787을 증류수에 희석하여 1회 투여하고 사망직전 1.0cc의 혈액을 채취 血糖量을 측정 한 후 도살 觀察하였다. (第 3表참조)

ㄴ) 慢性 中毒群 : 1/3×MLD₅₀의 RH-787을 증류수에 희석하여 2회투여한 후 도살 觀察하였으며 도살직전 1.0cc의 혈액을 채취하여 혈당량을 측정하였다. (第 4表참조)

Table 2. Experimental Group

	Acute poisoning (24 hrs)	Chronic poisoning (13 days)
Control	2	1
Experimental group	5	4
Dosage	4×MLD ₅₀	1/3×MLD ₅₀ for 2times

4. 組織標本의 製作

도살직후 부검을 시행하고 膵를 포함한 각장기에서 組織을 切取하였다. 各組織片을 10% 中性 formalin 용액에 각각 固定하고 paraffin 包埋하였으며 4-5 μ 두께의 連續切片을 만들어 H-E 염색과 Gomori 顆粒染色을 시행하여 檢鏡하였다.

나. 實驗成績

1. 血糖值測定

急性中毒群 : 2마리의 對照群과 5마리의 實驗群을 포함한 7마리의 空腹時血糖은 平均値가 78 mg%였고 도살 직전 採血한 4마리의 血糖平均値(실험군 5마리中 1마리는 심장진자후 死亡)는 378 mg%로서 對照군의 도살 직전 血糖值 140 mg%보다 2~3배의 增加를 보였다. (第 3表참조)

Table 3. Blood Sugar Level in Acute Poisoning Rat

No.	F.B.S. before tx.	Time interval to death	Blood sugar before death
R.1	95 mg%	5 hrs	360 mg%
R.2	100 mg%	12 hrs	324 mg%
R.3	58 mg%	6 hrs	498 mg%
R.4	77 mg%	24 hrs	300 mg%
R.5	83 mg%	Dead	
R. Control	70 mg%		140 mg%
R. Control	65 mg%	Dead	
Mean	78 mg%		378 mg%

(4 × MLD 50)

慢性中毒群: 도살직전 血糖値가 平均 151mg%로서 對照群의 血糖値인 130mg%보다 약간(15.4%)의 增加率을 보였다. (제4表 참조)

Table 4. Blood Sugar Level in Chronic Poisoning Rats

No.	Time interval to death	Re-intake dosage	Blood sugar before autopsy
RC. 1	13 days	1/3MLD ₅₀	147 mg%
RC. 2	8 days	"	140 mg%
RC. 3	13 days	"	180 mg%
RC. 4	13 days	"	136 mg%
RC. Control	13 days		130 mg%
Mean			151 mg%

(1/3 MLD₅₀ × 2)

2. 病理學의 所見

肉眼의 所見:

全 實驗群을 통하여 각장기에서 特記할 육안적 소견을 보이지 않았으나 실험군 백서의 膵는 매우 창백하게 보였다.

顯微鏡의 所見:

實驗群 백서의 腎이나 肺는 人體에서와 같이 急性 細尿管壞死나 肺炎 같은 病理組織學의 所見을 보이지 않았으나 膵에서는 對照群에 비하여 뚜렷한 變化를 觀察할 수 있었으며 人體所見과 유사하였다. 즉 膵嶋에서 程度의 差異를 가지고 심한 細胞融解 내지 細胞成分의 감소를 볼 수 있었으나 炎性反應은 전혀 觀察되지 않았다. 과립염색에서는 β-細胞의 자주색과립의 심한 감소를 呈示함으로써 人體膵에서의 病理學의 所見과 一致함을 알 수 있었다. 外分泌腺에는 異常없었다.

總括 및 考按

驅鼠劑 RH-787이 1974년 美國의 Rohm-Hass會社에

서 開發普及되면서 報告한 動物實驗結果(Rohm-Hass Co., 1974)에 의하면 쥐와 마우스가 이 藥劑의 주요 표적이며 개, 소, 돼지 그리고 사람을 포함한 人蓄에는 덜 有害한 것으로 되어 있으나 1976年 이후 우리나라에서 이 약으로 中毒된 患者가 續出하고 있다. 그 臨床像은 高血糖을 主로하는 糖尿病적 임상소견이며 다량을 服用할시에는 致死率이 높다는 임상적인 보고(李, 1976; 白等, 1976)가 계속 發表되고 있다. RH-787에 의한 各種 臨床症狀中 糖尿病의 유발기전은 아직 알려진 바가 없으나 이 RH-787이 nicotinamide 拮抗物質로 작용하여 glycolysis의 장애를 초래한다는 언급이 있을 뿐이며 이 또한 假定에 불과하다. 著者들이 경험한 剖檢症例 및 實驗動物을 통하여 RH-787 中毒의 標的臟器는 膵嶋이고 그 主病變은 β-細胞를 主로한 細胞融解이며 이에 의한 血糖의 增加가 臨床의 所以로 發顯하고 있음을 確認하게 되었으며 RH-787이 직접 또는 間接적으로 β-細胞를 파괴시킴으로서 인슐린의 分泌減少가 그 病因으로서 추정할 수 있게 되었다.

人體에서 高血糖을 일으키는 藥物로서 現在까지 알려져 있는 것으로는 alloxan, streptozotocin, dehydroascorbic acid, dehydroisoascorbic acid 그리고 마그네슘 등(Goodman 등, 1970; Lazarow 등, 1950)이 있다. 이중 alloxan과 streptozotocin은 영구적인 糖尿病을 일으킬 수 있다는 점, 동물실험에서 nicotinamide 拮抗劑(Sammen, 1969)로 作用하며 antidote로서 nicotinamide (Shein 등, 1968)가 유효하다는 점, 그리고 RH-787에서와 같이 膵嶋 β-細胞의 파괴 내지는 과립의 감소를 일으킨다는 점에서 RH-787에 의한 膵嶋病變을 說明하는데 어느정도 도움이 되나 streptozotocin이나 alloxan 모두가 β-細胞의 細胞融解 (Dunn 등, 1943) 내지는 과립 감소를 일으키는 기전에 대해서는 아직 究明되어 있지 않다. 그러나 RH-787 中毒患者에서의 糖尿病의 臨床所見 外에 胃腸管의 괴양, 말초신경장애, 血色素尿 등 全身的 症狀은 說明할 수 없었고 또 動物實驗에서도 이들의 形態學의 妥當性を 觀察할 수 없었으나 여러 症例의 臨床報告에서 거론되는 것으로 보아 좀더 究明되어야 할 점이라고 생각되며 이점에 대해 더 많은 研究가 있을 것으로 기대된다.

結 論

驅鼠劑 RH-787(N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenylurea)을 自殺目的으로 服用한 경우 急性 糖尿病性 臨床像을 초래하고 致死率이 높다는 사실은 1976년 야

후 우리나라에서 계속 報告되고 있으나 그 病理學의 特性 및 病因은 아직 정확히 규명되고 있지 못하다.

著者들은 RH-787을 服用한 후 第18日만에 死亡한 40세 된 女子患者 1例를 剖檢하고 病因의 究明을 爲하여 補完的 動物實驗을 施行하여 그 結果를 綜合 檢討하였다. 剖檢된 患者의 主病變은 膵嶋를 選擇的으로 침범 β-細胞의 細胞融解, 과립의 심한 감소이었다.

成熟白鼠에 $MLD_{50} \times 4$ 를 投與한 바 도살직전의 血糖値는 平均 378 mg%로서 對照群의 140 mg%보다 2~3배의 증가를 보였다. MLD_{50} 의 1/3씩을 2번에 걸쳐 投與한 實驗群에서의 血糖値는 平均 151 mg%로서 경미한 增加를 볼 수 있었다. 이들의 膵嶋病變 역시 人體에서와 同一한 細胞의 심한 細胞融解와 細胞의 과립감소를 보였다.

以上의 소견으로 미루어 RH-787은 膵嶋 β-細胞를 선택적으로 파괴함으로써 insulin分泌를 저하시켜 糖尿病性所見을 招來하는 것으로 理解되었고 streptozotocin과 유사한 기전에 의한 것임을 암시하였다.

—ABSTRACT—

Effect of Rodenticide, RH-787, on Islets of Pancreas

—Report of an Autopsy Case and Experimental Appraisal—

Song Hoi Park, M.D., Yong Il Kim, M.D., Geung Hwan Ahn, M.D., Sang Kook Lee, M.D., Kwang Sun Yun, M.D., and Hun Ki Min, M.D.

Department of Pathology and Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

RH-787(N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenylurea), a rodenticide, has been used in Korea since 1976 with subsequent increasing incidence of its human intoxication for the purpose of committing suicide, but the pathogenesis of this drug-induced diabetes mellitus remains inconclusive. The authors herein presents an autopsy case of a 40-year-old female whose clinical course was reflected by a selective involvement of pancreatic islets as a target organ. β-cell cytolysis

and loss of its granularity comprised a major pathologic alteration.

To support and clarify the pathologic characteristics of the above autopsy case, an animal experiment was carried out by means of inducing acute RH-787 intoxication in rats. In animal group fed with 72.0 mg/kg ($MLD_{50} \times 4$) the blood sugar levels before death elevated 2~3 times (up to 378 mg%) of control group and died within 24 hours, but in the other group with 1/3 of MLD_{50} for 2 times, its average elevation ranged 136~180 mg%. Pancreatic lesions were basically identical to those seen in the autopsy case, featuring complete degranulation of β-cells or their cytolysis in Langerhans islets.

It is of authors assumption that RH-787 affects selectively β-cells of pancreatic islets with similar mechanism to streptozotocin, resulting in acute hyperglycemic course.

REFERENCES

백 태일, 송 훈순, 오 시중, 이 철의, 김 승원, 최 일영, 이 성환 : 살서제 RH-787(백호-B) 중독환자의 임상관찰, 대한내과학회지, 19:79, 1976.

이 태희 : 살서제 RH-787 중독에서의 당뇨병 : 대한내과학회지, 19:618, 1976.

Dunn, J.S., Sheehan, H.C., and Mclethie, N.G.B.; *Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. Lancet*, 2:384, 1943.

Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics. McMillan Pub. Co. Inc. New York*, 1970.

Lazarow, A., Liamberis, J., and Tauch, A.J.: *Protection against diabetes with nicotinamide. J. Lab. Clin. Med.*, 36:249, 1950.

Sammen, N.A.: *Drug induced diabetes. Lancet*, 2:735, 1969.

Shein, P.S., and Bates, R.W.: *Plasma glucose levels in normal and adrenalectomized mice treated with streptozotocin and nicotinamide. Diabetes*, 17:760, 1968.

Technical bulletin: *Experimental rodenticide RH-787, Rohm and Hass Co., Pa. Jan. 1974.*

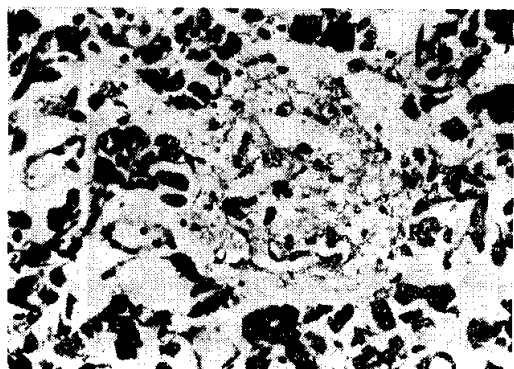


Fig. 1. Langerhans islet of pancreas, undergoing severe necrosis (autopsy case). H-E, $\times 400$.

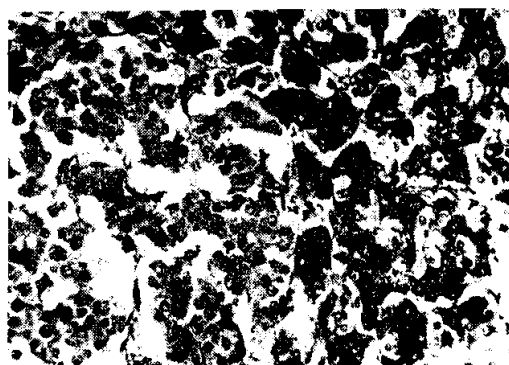


Fig. 2. Normal islet from human control patient who died of corrosive esophagitis. Cell population and granularity are well preserved. Gomori stain, $\times 400$.

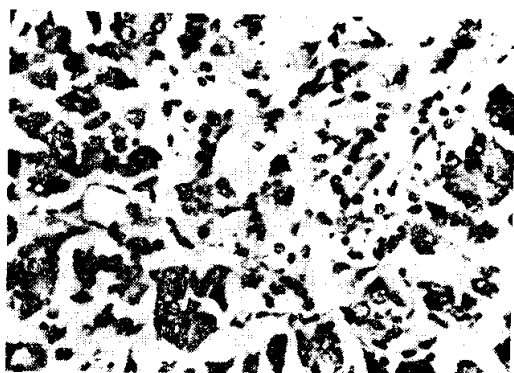


Fig. 3. Marked cytolysis of islet and loss of β -cell granularity. Remained cells are largely α -cells. Gomori stain, $\times 400$.

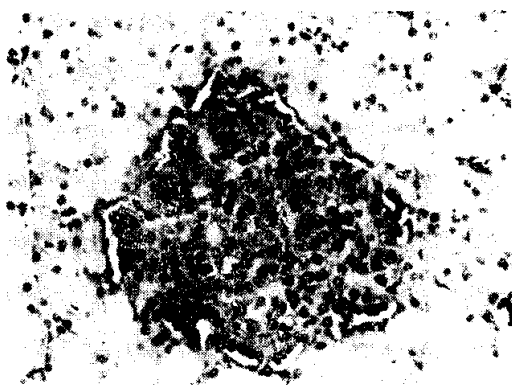


Fig. 4. Normal pancreatic islet from control rat. H-E, $\times 400$.

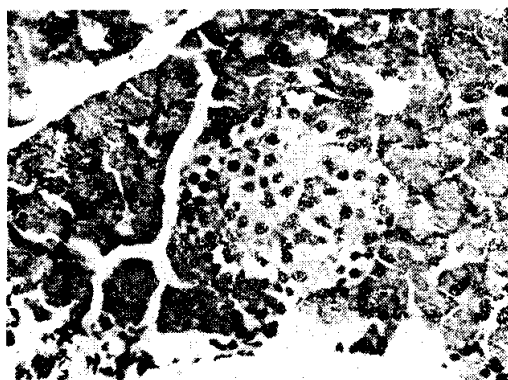


Fig. 5. Striking loss of β -cells and their granularity in rat islets fed with RH-787. H-E, $\times 400$.

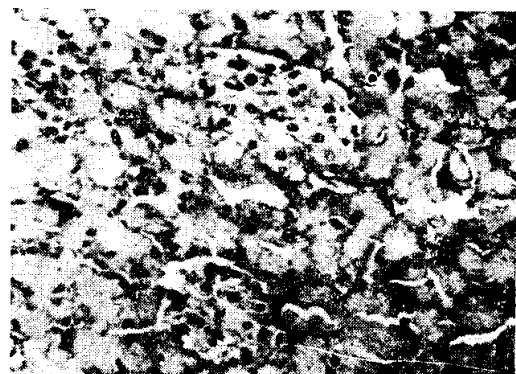


Fig. 6. Similar cytolysis and degranulation of β -cells in rat islets fed with RH-787. Gomori stain, $\times 400$.