韓家衛誌(1993) 第16卷 第2號
Korean J. Vet. Serv.(1993), 16(2) : 127~137

四鹽化炭素를 投與한 MICE 血淸내 酵素 活性 및 生化學的 造成의 變化

金淳泰, 孫載權, 金相閏

慶尙北道 家畜衛生試驗所 北部支所

Changes of Biochemical Composition and Activity of Enzyme in the Serum Exposed to Carbon Tetrachloride in Mice

Soon-Tae Kim, Jae-Kweon Son, Sang-Yun Kim

North-Branch of Kyongbuk Veterinary Service Laboratory

Abstract

Carbon tetrachloride (CCl_4) has been used to treat a variety of parasitic infection in both large and small animals, including Fasciola hepatica. Recently, we can easily contest with carbon tetrachloride in air, food, water, rain and industry area etc. and it is using in order to induce liver injury in laboratory.

In this study, we investigated activitis of LDH, ALP, AST and ALT and amount of cholesterol, triacylglycerol, glucose and BUN in mice serum exposed to CCl_4.

The mice divided into a Naive control(A), corn oil control(B) and experimental group(C, D). Naive control group(A) was given feed and water only. Corn oil control group(B) was given corn oil 1ml/100g of body weight(B.W). Experimental group(C) was given carbon tetrachloride 1ml/100g B.W.(CCl_4 : corn oil=1 : 20(V/V)). Experimental group(D) was given carbon teterachloride 1ml/100g B.W.(CCl_4 : corn oil=1 : 10(V/V)).

The results obtained were summarized as follows :

1) The body weight was declined after the 10th day in mice exposed to carbon tetrachloride.

2) The total protein level in serum was significantly in mice exposed to carbon tetrachloride($P \leq 0.05$). The albumin and A/G ratio was decresed significantly in mice exposed to carbon tetrachloride($P \leq 0.01$).

3) All of the activity of LDH, AST, ALT and ALP in mice serum exposed to carbon tetrachloride : increased significantly activity of LDH($P \leq 0.05$), increased significantly activity of AST($P \leq 0.05$, $P \leq 0.01$), increased significantly activity of ALT and ALP($P \leq 0.05$, $P \leq 0.01$).

4) The amount of cholesterol and triacylglycerol, lipid metabolite products in serum was incresed in case of cholesterol but did not change in case of triacylglycerol.
Key words : carbon tetrachloride, AST, ALT, ALP

緖 論

四鹽化炭素(CCl_4)는 産業現場에서 使用되고 있는 haloalkane으로 물, 空氣, 土壤, 食品등 모든 環境에서 發見될 수 있는 比較的 安定한 環境汚染 物質이다.[1, 2] 一般的으로 四鹽化炭素의 大氣中 濃度는 0.78~0.9㎍/㎥, 또는 이보다 훨씬 높은 1.77㎍/㎥ 等 報告者에 따라 다르게 報告되었고 食水에서는 7ppb以下의 水準으로 存在한다고 報告되어져 있다.[2, 3, 4]

牛·羊에 있어서 Fasciola hepatica에 依한 fascioliasis는 國內에서 뿐만아니라 世界的으로 莫大한 經濟的 損失을 惹起하는 吸蟲性 疾病이며 四鹽化炭素는 羊의 fasciola hepatica 成蟲의 驅除 效果가 認定되어[5, 6] 使用된 最初 藥劑이며 gastrointestinal nematodes에 對한 效果도 1921년 Hall에 依하여 認定되었다.

이와같이 四鹽化炭素는 相當히 有效한 fasciolicide이기는 하였으나 食慾減退, 無氣力, 胃腸管系統의 損傷, 泄瀉 후 便秘 等 여러가지 副作用으로[6] 因하여 家畜의 肝蛭 驅除에 使用하기에는 危險한 藥物로 判斷되어 現在는 이러한 短點이 없는 여러종류의 다른 肝蛭 驅除藥이 開發되어 使用되고 있다. 現在까지 알려진 fasciolicidal drug는 표 1과 같이 4군으로 分類되어진다.[5]

Table 1. Classification of fasciolicidal drug by chemical structure

Cemical structure	Fasciolicidal drug
Halogenated hydrocarbons	Carbon tetrachloride Hexachloroethane Tetrachlorodifluoroethane Hexachloroparaxylene
Bisphenolic compounds	Hwxachlorophene Bithionol sulfoxide Bromosalans Oxyclozanide Cliozanide
Nitrophenolic compounds	Disophenol Niclogolan Nitroxinil
Benzimidazole	Albendazole Mebendazole

四鹽化炭素는 胃腸管系統이나 呼吸器系統을 通하여 吸收되면 粘膜에 炎症을 일으키며 또한 肝臟 및 腎臟의 機能障害, 특히 肝組織의 심한 損傷을 일으킨다.[7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14] 動物에 實驗的으로 四鹽化炭素를 投與할 때 肝損傷을 誘發하기 때문에 새로운 肝臟藥 開發 實驗에 있어서 肝損傷 誘發 物質로 使用되고 있다. hepatiotoxic chemical의 가장 代表的인 것 中 하나인 四鹽化炭素의 작용기전은 肝組織의 endoplasmic reticulum에서 生産되는 代謝物質인 trichloromethane에 依한 細胞膜 燐脂質의 脂質過酸化로 發生되며 이때 cytochrome p-450이 觸媒役割을 하여 生成된 遊離基는 trichloromethyl free radical (CCl_3)과 chloride radical이다.[15, 16, 17, 18] cytochrome P-450에 依하여 生成된 CCl_3 radical이 肝臟內 SER膜의 脂質과 結合하여 脂質過酸化를 일으킨다. 一般的으로 遊離基에 依하여 細胞脂質膜의 多不飽和脂肪酸의 酸化的 變性을 일으키는 脂質過酸化는 四鹽化炭素와 같은 여러가지 毒性物質에 依하여 肝壞死의 發生과 關聯된 細胞損傷을 나타낸다.[19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]

四鹽化炭素 投與時 肝臟의 損傷으로 因하여 肝臟에서의 蛋白 合成 抑制, ATP量 減少 및 肝臟內 脂質 含量의 增加와 膜 透過性 變化에 依하여 血液內 GOT, GPT, LDH 및 ALP 등의 活性度 變化가 일어난다고 報告되어져 있다.[1, 15, 16, 21, 22]

이에 本 實驗에서는 四鹽化炭素를 經口投與하였을 때 血淸內 albumin, protein, ALT, AST, LDH, ALP, BUN, creatinine, glucose, cholesterol, triacylglycerol 등의 酵素 活性 및 含量을 調査하여 四鹽化炭素에 依한 血淸內 酵素活性 및 生化學的 造成의 變化를 比較 分析하였다.

材料 및 方法

供試動物

平均 體重 30~35g 程度의 健康한 ICR系 mouse 수컷 60마리를 使用하였으며 飼料는 市販中인 마우스用 익스트루딩飼料(第一製糖株式會社)를 給與하였다.

實驗群 配置 및 藥劑投與

實驗群 配置 : 實驗은 4群으로 하여 各 群當 15마리씩 配置하여 食水 및 飼料를 無制限 給與하면서 10日 동안 實驗 飼育한후 供試했으며 分析用 採取時는 12時間 絶食시켰다.

藥劑投與 : 正常群(A群)은 藥劑 및 corn oil 投與없이 實驗 期間 동안 飼育하였고 corn oil 投與群(B群)은 corn oil을 體重 100g當 1ml를, 四鹽化炭素 投與群(C群)은 四鹽化炭素(CCl_4 : corn oil = 1 : 20(V/V))를 體重 100g當 1ml를, 그리고 또다른 四鹽化炭素 投與群(D群)은 四鹽化炭素(CCl_4 : corn oil = 1 : 10(V/V))를 體重 100g當 1ml를 마우스用 경구SONDE를 使用하여 10日間 每日 經口投與하였으며 本 實驗에 使用된 四鹽化炭素는 日本 SANKO社 製品이었다.

試料採取 : 10日동안 每日 藥劑投與한 後 12時間 節食後 가벼운 ether 痲醉下에 後代靜脈에서 血液을 採取하여 3000rpm에서 30分間 遠沈하여 血淸을 分離한후 ALT, AST, LDH 및 ALP의 活性度와 albumin, protein, urea, creatinine, glucose, cholesterol 및 triacylglycerol의 含量 測定에 使用하였다.

分析方法

本 實驗에서 血淸內 albumin, protein, ALT, AST, LDH, ALP, BUN, creatinine, cholesterol, triacylglycerol의 含量 및 酵素 活性度 測定은 Spectrum 자동 생화학 분석기(Abbott, U.S.A.)을 使用하였으며 glucose 含量은 酸化酵素法으로[28] 測定하였으며 統計處理는 Student's t-test를 利用하여 有意性을 檢定하였다.

結 果

體重에 對한 影響 : 各 實驗群의 體重은 實驗

飼育 10日間 큰 變化는 없었다. 四鹽化炭素 및 corn oil을 給與하지 않은 A群(Naive)의 境遇 實驗 開始 平均體重은 33.1g, 實驗 終了後 平均體重은 35.4g이었으며, A群의 境遇에 比하여 corn oil만을 投與한 B群의 實驗開始 및 實驗終了時 平均體重은 各各 33.5g 및 34.9g, 四鹽化炭素를 投與한 C群의 境遇 34.9g 및 34.4g 및 D群의 境遇 33.7g, 31.4g으로 C 및 D群은 飼育開始日에 比하여 每日 藥劑를 投與한 10日 後의 體重은 약간 減少하는 傾向을 나타내었다. 한편 實驗飼育期間 동안 各群 當 15마리씩 總 60마리中 B, C 및 D群에서 各各 2, 1 및 2 마리씩 總 5마리가 斃死되었는바 이는 藥劑投與時 機械的 事故에 의하여 斃死된 것으로 判斷된다.(표 2)

Table 2. Mortality data for mice exposed to carbon tetrachloride by oral administration for 10 days[a]

Group	No of mice	Time to death(days)
(A) Naive	0 /15	−
(B) Vehicle (corn oil)	2* /15	7 ± 1
Carbon tetrachloride		
(C) CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v /v)	1* /15	8
(D) CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v /v)	2* /15	8 ± 1

a : Data represent the ratios of the number of animals who died to the total number in each experimental group or means for time to death.

* : The reasion of death was owing to mistake to make use of oral sonde.

A : Non-treatement, only supplied normal diet and water.

B : Supplied corn oil 1ml /100g of B.W..

C : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v /v)) /100g of B.W..

D : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v /v)) /100g of B.W..

血淸內 Protein 및 Albumin에 대한 影響 : Total protein의 경우 표 3에서와 같이 四鹽化炭素投與群의 境遇 C 및 D群 모두 corn oil만 投與한 對照群에 比하여 protein 含量은 各各 6.17±0.28g /dl, 6.38±0.26g /dl로서 對照群 5.42±0.27g /dl에 比하여 統計學的 有意性 있는 增加를 나타내었다($P \leq 0.05$).

Albumin의 含量은 Total protein 含量과는 달리 四鹽化炭素投與群의 境遇 C 및 D群 各各 1.16±0.10g /dl, 1.16±0.14g /dl로서 corn oil만 投與한 對照群 2.92±0.17g /dl에 比하여 統計學的으로 有意性 있는 減少를 나타내었다($P \leq 0.01$).

한편 Albumin과 Globulin의 比는 四鹽化炭素投與群의 境遇 C 및 D群 各各 0.23±0.14와 0.22±0.15로서 corn oil만 投與 對照群 1.17±0.19보다 낮은 比率을 나타내었다.(표 3)

血淸內 AST, ALT, LDH 活性의 變化 : 各 實驗群의 血淸內 AST, ALT, LDH 活性의 變化는 표 4에서와 같이 血淸內 Aspartate Aminotranferase (AST) 活性의 變化는 四鹽化炭素投與群의 境遇 C 및 D群 各各 1078.70 ±427.61 IU /L, 2747.11 ±614.29 IU /L로서 corn oil만 投與한 對照群의 149.91±42.54 IU /L에 比하여 顯著히 增加하는 傾向으로 統計學的 有意性이 認定되었다. {C群($P \leq 0.05$), D群($P \leq 0.01$)}.

血淸內 Alanine Aminotransferase (ALT) 活

Table 3. Conten of total protein and albumin in serum of male mice exposed to carbon tetrachloride for 10 days[a]

Group	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G Ratio
(A) Naive	5.57±0.29	2.89±0.18	1.08±0.21
(B) Vehicle (corn oil)	5.42±0.27	2.92±0.17	1.17±0.19
Carbon tetrachloride			
(C) CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)	6.19±0.28**	1.16±0.10*	0.23±0.14*
(D) CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)	6.38±0.26**	1.16±0.14*	0.22±0.15*

A : Non-treatement, only supplied normal diet and water.
B : Supplied corn oil 1ml/100g of B.W..
C : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)) /100g of B.W..
D : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)) /100g of B.W..
a : Data represent the means±S.D. for total experimental group.
* : Values significantly different from vehicle (corn oil) control group at $P \leq 0.01$
** : Values significantly different from vehicle (corn oil) control group at $P \leq 0.05$

Table 4. Content of LDH, AST and ALT in serum of male mice exposed to carbon tetrachloride for 10 days[a]

Group	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
(A) Naive	972.21±97.49	109.33±35.43	198.10±32.50
(B) Vehicle (corn oil)	998.23±102.17	149.91±47.54	175.27±41.29
Carbon tetrachloride			
(C) CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)	3729.45±1329.59**	1078.70±427.61**	960.00±274.52*
(D) CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)	5198.09±2043.67**	2747.11±614.29*	1619.78±367.25*

A : Non-treatement, only supplied normal diet and water.
B : Supplied corn oil 1ml/100g of B.W..
C : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)) /100g of B.W..
D : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)) /100g of B.W..
a : Data represent the means±S.D. for total experimental group.
* : Values significantly different from vehicle (corn oil) control group at $P \leq 0.01$
** : Values significantly different from vehicle (corn oil) control group at $P \leq 0.05$

性變化는 四鹽化炭素投與群의 境遇 C 및 D群 각 각 960.00 ±274.52 IU/L, 1619.78 ±367.25 IU/L로서 corn oil만 投與한 對照群의 175.27±41.29 IU/L에 比하여 有意性이 있는($P \leq 0.01$)

顯著한 增加를 나타내었다. 血淸 LDH活性의 變化는 四鹽化炭素投與群의 境遇 C 및 D群 各各 3729.45 ±1329.59 IU/L, 5198.09 ±2043.67 IU/L로서 corn oil만 投與한 對照群의 998.23±102.17 IU/L에 比하여 增加하는 傾向을 나타내었다($P \leq 0.05$).

Table 5. Content of ALP, cholesterol and glucose in serum of male mice exposed to carbon tetrachloride for 10 days[a]

Group	ALP (IU/L)	Cholesterol (mg/di)	Glucose (mg/dl)
(A) Naive	10.67±3.20	122.08±13.61	97.67±28.62
(B) Vehicle (corn oil) Carbon tetrachloride	14.27±3.62	118.72±14.97	102.27±31.17
(C) CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)	36.07±4.72*	140.70±20.12	85.49±34.27
(D) CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)	37.82±4.57*	164.12±15.82**	91.73±27.29

A : Non-treatement, only supplied normal diet and water.
B : Supplied corn oil 1ml/100g of B.W..
C : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)) /100g of B.W..
D : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)) /100g of B.W..
a : Data represent the means±S.D. for total experimental group.
* : Values significantly different from vehicle (corn oil) control group at $P \leq 0.01$
** : Values significantly different from vehicle (corn oil) control group at $P \leq 0.05$

Table 6. Content of creatinine, triacylglycerol and BUN in serum of male mice exposed to carbon tetrachloride for 10 days

Group	Creatinine (mg/dl)	Triacylglycerol (mg/dl)	BUN (mg/dl)
(A) Naive	0.25±0.07	125.50±24.67	26.77±3.79
(B) Vehicle (corn oil) Carbon tetrachloride	0.31±0.08	98.92±27.86	26.77±7.29
(C) CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)	0.27±0.11	114.67±19.21	22.64±4.06
(D) CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)	0.30±0.08	101.22±20.18	29.12±5.42

A : Non-treatement, only supplied normal diet and water.
B : Supplied corn oil 1ml/100g of B.W..
C : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)) /100g of B.W..
D : Supplied carbon tetrachloride 1ml (CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)) /100g of B.W..
a : Data represent the means±S.D. for total experimental group.
: All datas was not siginificantly different from vehicle (corn oil) control group.

血清內 ALP, Cholesterol, Glucose 含量變化 : 各 實驗群의 血清內 ALP, Cholesterol, Glucose 含量變化는 표 5에서와 같이 血清內 Alkaline Phosphate (ALP) 含量變化는 四鹽化炭素를 投與한 C 및 D群에서 各各 36.07 ±4.72 IL/U, 37.82±4.57 IL/U로서 이는 corn oil만 投與한 對照群의 14.27 ±3.631 IL/U보다 增加된 傾向을 나타내었으며 統計學的 有意性이 認定되었다($P \leq 0.05$).

血清內 Cholesterol含量은 corn oil만 投與한 對照群에 比하여 四鹽化炭素投與群에서 增加하는 傾向을 나타내었으나 統計學的 有意性은 認定되지 않았다. corn oil만 投與한 對照群 및 四鹽化炭素投與群에서 血清內 glucose含量의 變化는 認定되지 않았으며 또한 血清內 Creatinine, Triacylglycerol 및 BUN의 含量變化는 표 6에 나타난 바와 같이 corn oil만 投與한 對照群과 四鹽化炭素投與群에서의 含量變化는 없었다.

考　察

Cameron등[3]이 rat에서 四鹽化炭素에 의한 肝損傷을 報告한 以後 四鹽化炭素는 實驗的인 肝損傷을 일으키는 化學物質로서 가장 널리 硏究되어진 肝毒性物質 中의 하나이다. 四鹽化炭素에 의한 肝毒性은 rat의 境遇 體重 kg當 0.01ml로 誘發되며 體內 投與時 四鹽化炭素는 血液, 脂肪組織, 骨髓, 腦, 心臟, 肝臟에서 發見되며 特히 肝에서 가장 많이 發見된다. 四鹽化炭素는 胃腸管 內로 投與되어도 主作用部位는 肝이며 胃腸管에는 影響을 나타내지 않는다.[21]

한편 家畜에서의 四鹽化炭素 利用은 過去 liver fluke인 fasciola hepatica 驅除에 많이 使用되었다. 그러나 羊(sheep)의 境遇는 豫測할 수 없는 sensitivity 때문에 使用上 매우 危險하다.[21]

四鹽化炭素에 의한 肝 損傷은 四鹽化炭素가 liver cell endoplasmic reticulum의 膜成分에 存在하는 liver microsomal mixed-function oxidase system에서 CCl_3-Cl bond가 electron-transport system인 cytochrom P-450에 의하여 $CCl_4 + e^- \rightarrow \cdot CCl_3 + Cl^-$로 CCl_3-Cl bond가 分裂되며 이때 發生한 trichloromethyl free radical($\cdot CCl_3$)에 의해서 肝損傷이 일어난다고 알려져있다. 特히 cytochrome P-450 system에 의하여 生成된 trichloromethyl free radical($\cdot CCl_3$)은 肝臟細胞內 SER膜의 脂質과 共有結合하여 細胞膜의 燐脂質에 脂質過酸化를 일으켜 肝損傷을 일으킨다.[21, 26, 27, 29, 30]

四鹽化炭素에 의한 肝毒性은 肝에서의 蛋白合成抑制, 細胞膜酵素의 機能喪失, 脂肪蓄積으로 인한 肝臟內 脂質의 增加, 脂質過酸化로 인한 細胞膜 透過性 變化 等으로 인하여 血液內 酵素, 血清 transaminase 및 肝細胞의 脂肪變性等 組織學的 變化를 일으켜 最終的으로 肝의 機能을 低下시킨다고 報告되어져 있다.[20, 21, 24, 31]

이에 本實驗에서는 mouse에서 각각 다른 濃度의 四鹽化炭素를 經口投與하여 肝損傷의 指標로 여겨지고 있는 血清內의 酵素 및 여러가지 生化學的 造成의 變化를 알아보고자 본 實驗을 實施하였다.

本 實驗에서 投藥 10日동안 每日 體重을 測定한 결과 飼料와 물만 給與한 群의 境遇에는 10日동안 體重이 若干 增加하는 傾向은 나타내었으나 큰 變化는 없었다. 그러나 corn oil만 投與한 對照群의 境遇와 四鹽化炭素 藥劑 投與群의 境遇 모두 實驗 開始 體重에 比하여 若干 減少하는 傾向을 나타내었으며 減少의 傾向은 對照群 보다 四鹽化炭素投與群에서 若干 더 減少하는 傾向을 나타내었다. 對照群에서 體重 減少 傾向은 corn oil 投與에 의한 스트레스에 起因하는 것으로 생각되어지며 四鹽化炭素投與群에서 體重 減少 傾向은 Johnnine 등[1]이 14日間 mouse 수컷 體重 Kg當 四鹽化炭素 625mg, 1250mg 투여시 體重이 減少되었다는 報告 및 Trivedi와 Mowat 등[32]의 흰쥐에 週 2回 體重 kg當 0.25, 0.5ml를 75日間 투여시 體重이 減少되었다는 報告와 一

致하였다. 體重減少는 四鹽化炭素 투여시 脂質代謝 및 體構成 成分의 變化 等으로 因하여 體重減少가 일어난 것으로 推測된다.

肝臟은 血淸內 蛋白合成의 主要器官으로 免疫globulin을 除外한 albumin과 모든 血淸蛋白을 合成하며 生體內에서 甚한 肝臟損傷時 蛋白合成의 減少를 補充하기 위하여 protein catabolism 減少 및 protein half time의 elongation을 惹起한다고 알려져 있다.[37] 血淸內 總 蛋白, albumin 및 A/G比의 測定 結果 四鹽化炭素投與群에서는 corn oil만 投與한 群에 比하여 血淸蛋白 및 albumin含量이 有意하게 減少하는 傾向을 나타내었다. 이는 四鹽化炭素의 代謝物質인 trichloromethyl free radical ($\cdot CCl_3$)이 endoplasmic reticulum에 影響을 일으켜 非可逆的인 蛋白合成 抑制가 일어난다는 報告와[11] 一致하였다. 한편 Okazaki 등은[33] 血淸蛋白의 總 含量의 變化는 觀察되지 않았다고 報告하였다.

肝細胞 變性壞死의 血淸內 酵素的 指標인 AST, ALT 및 LDH 活性度의 變化는 四鹽化炭素投與量에 따라 corn oil만 投與한 對照群에 比하여 顯著한 增加를 나타내었으며 이는 Hayes等[1], Okazaki 等이[33] 四鹽化炭素投與時 GOT, GPT等이 增加되었다는 報告와 一致하였다.

ALP는 身體의 各 組織中에 存在하며 肝, 腎臟, 小腸, bone, 胎盤 等에 比較的 高濃度로 存在하며 膽汁鬱滯時에 膽汁中으로 排泄되며 膽汁으로서 排泄障碍와 膽管內壓亢進에 依한 肝에서의 生成增加에 依하여 血中에서 增加되는 酵素로 肝炎, 肝硬變 等의 疾患에서 珍斷 및 豫後를 觀察할 수 있는 것으로 알려져 있다. 本 實驗에서 ALP活性度 corn oil 投與한 對照群에 比하여 四鹽化炭素投與群에서 有意한 增加를 나타내었다. 한편 Hayes等이[1] 四鹽化炭素를 14日間 連續 投與時 ALP가 增加되었다는 報告와 一致하였다.

血淸內 triacylglycerol含量은 四鹽化炭素 中毒時 肝臟으로부터 血漿內로 放出이 抑制되어 이 結果 血漿內의 triacylglycerol의 含量이 減少된다는 報告와[34, 35] 달리 對照群과 四鹽化炭素投與群에서 含量變化가 認定되지 않았다. 血淸脂質 代謝에 對한 變化에서 血淸脂質의 主要成分의 하나인 cholesterol에 미치는 影響을 보면 四鹽化炭素投與群에 있어서 增加되는 傾向을 보였으나 體重 100g當 四鹽化炭素 1ml(CCl_4 : corn oil = 1 : 20(v/v)) 投與群에서는 有意性이 認定되지 않았으며 體重 100g當 四鹽化炭素 1ml(CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)) 投與群에서는 有意性이 있는 增加가 認定되었다. 肝은 糖質代謝의 主要器官으로 糖新生, glycogen合成, 分解에 依하여 生體의 重要 에너지源인 血糖의 恒常性 維持에 重要한 役割을 한다. 肝의 糖質代謝에 對한 四鹽化炭素의 效果를 觀察하기 위하여 血淸內 glucose含量을 測定한 結果 四鹽化炭素投與時 減少되는 傾向은 있으나 統計學的으로 有意性 있는 減少는 認定되지 않았다. 四鹽化炭素에 依한 血淸內 glucose含量은 藥物毒性에 依한 epinephrine의 分泌增加로 α-受容體를 經由한 glycogen 分解의 增加와 體內 glucose利用率 低下의 結果로 血淸內 glucose 含量이 增加될 수 있다는 報告와[8, 25, 36] 相異한 結果를 나타내었다. 腎臟 機能 測定에 使用되는 creatine의 最終 代謝 産物인 creatinine의 血淸內 含量을 測定한 結果 四鹽化炭素投與群과 對照群 사이에 變化가 認定되지 않았다. 이는 本 實驗의 境遇 四鹽化炭素가 腎臟에는 影響을 미치지 않았기 때문인 것으로 推測된다. urine, blood 및 lymph 等에서 發見되는 carbonic acid의 diamide인 amino acid로 부터 肝臟에서 形成되는 腎臟機能의 指標인 BUN의 含量變化는 認定되지 않았다.

結　論

四鹽化炭素는 Fasciola hepatica를 包含하여 家畜에서 寄生蟲 驅除藥으로 使用되어 왔다. 現在 産業現場에서 널리 使用되고 있는 四鹽化炭素를 各 實驗群에 서로 다른 濃度로 10日동안 每日 經口投與하여 血淸內 酵素活性 變化 및 生化學的 造成의 變化를 調査하여 다음과 같은 實驗

結果를 얻었다.

1) 體重의 變化는 四鹽化炭素投與群에서 實驗開始 體重에 比하여 實驗終了時 若干 減少하는 傾向을 나타내었으며 對照群의 境遇 큰 變化가 없었다.

2) 血淸內 總 蛋白, albumin 및 A/G比의 變化는 對照群에 比하여 四鹽化炭素投與群에서 總蛋白 含量은 有意性 있는 ($P \leq 0.05$) 增加를 나타내었으며 albumin含量 및 A/G比는 有意性 있는 ($P \leq 0.01$) 減少를 나타내었다.

3) 血淸內 LDH, AST, ALT, ALP酵素 活性의 變化는 對照群에 比하여 四鹽化炭素投與群에서 LDH活性은 有意性 있는 ($P \leq 0.05$) 增加를 나타내었으며 AST의 活性은 四鹽化炭素投與容量에 따라 有意性 있는 ($P \leq 0.05$, $P \leq 0.01$) 增加를 나타내었다. ALT와 ALP의 活性 變化는 四鹽化炭素投與群에서 有意性 있는 ($P \leq 0.01$) 增加를 나타내었다.

4) 血淸內 脂質代謝物質인 cholesterol과 triacylglycerol의 含量 變化는 cholesterol의 境遇 四鹽化炭素投與群에서 增加하는 傾向을 나타내었으나 體重 100g當 四鹽化炭素 1ml(CCl_4 : corn oil = 1 : 10(v/v)) 投與群에서만 有意性이 ($P \leq 0.05$) 認定되었다. Triacylglycerol의 境遇는 各實驗群間에 含量 變化가 認定되지 않았다.

5) 血淸內 glucose, ceratinine 및 BUN의 含量 變化는 各 實驗群間에 變化가 認定되지 않았다.

參 考 文 獻

1. Hayes JR, Condie LM and Borzelleca JF. 1986. Acute, 14-day repeated dosing, and 90 day subchronic toxicity studies of carbon tetracholride in CD-1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 7(3) : 454-463.
2. Symons JM, Bellar TA, Carswell JK, et al. 1975. National orgaics reconn-assance survey for halogenated organics. J Amer Water Works Assoc. 67 : 634-647.
3. Lillian D. 1975. Atmospheric fates of halogenaated compounds. Environ sci technol. 9 : 1042-1048.
4. Singh HB, Fowler DP and Peyton TO. 1976. Atmospheric carbon tetrachloride ; Another man-made pollutant. Science. 192 : 1231-1234.
5. Booth NH. and Mcdonald LE. 1988. Veterinary phamacology and therapeutics. Iowa state university press. 6th ed. 1988 : 928-949.
6. 이장락. 1988. 수의약리학. 서울대학교출판사. 471-473.
7. Cameron GR and Karunaratne. WAE. 1936. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. J Path et Bast. 42 : 1-7.
8. Calvert DN and Brody TN. 1960. Role of the sympathetic nervous system in CCl_4 hepatotoxicity. Am J Physiol. 198 : 669-676.
9. Chakrabarti S. 1986. influences of organic solvents on the anticoagulant response to warfarin in rats. Res Commun pathol Pharmacol. 53(2) : 203-211.
10. Ellenhorn MJ and Barceloux DG. 1988. Diagnosis and treatment of human poisoning Medical Toxicology. New York : Elsevier. 969-972.
11. Hodgson E and Guthris FE. 1982. Introduction to Biochemical Toxicology. 2nd ed. New York : Elsevier. 108-161.
12. Lake BG. 1987. Preparation and characterisation of microsomal fractions for studies on xenobiotic metabolism. ed. Smell K and Mullock B. Biochemical toxicology. IRL Press. Oxford. 183-215.
13. Mitchell JR, Hughes H, Lauterburh BH and Smith CV. 1982. Chemical nature of

reactive intermediates as determinant of toxicologic response. Drug Metab Rev. 13 : 539-553.
14. Zak:m D and Boyer TD. 1982. Hepatology. A textbook of liver disease. Washington : WB Saunders Co. 724-750
15. Plaa GL and Hewitt WR. 1989. Detection and evalution of chemically induced liver injury. Hayes AW. Principles and methods of toxicology. 2nd ed. Raven Press. New York. 599-628.
16. Recknagel RO. 1967. Carbon tetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol Rev. 19 : 145-206.
17. Vessey DA. 1982. Hepatic metabolism of drugs and toxins. Zakim D and Boyer TD. Hepatology ; A textbook of liver disease. W.B. Sauners Co. Washington DC. 197-230.
18. Wolf CR, Willard GH. Jr, Wolfgang MN. et al. 1980. Metabolism of carbon tetrachloride in hepatic microsomes and deconstituted monooxygenase systems and its relationship to lipid peroxidation. Mol Pharmacol. 18 : 553-558.
19. Kulkarni AP and Hodgson E. 1982. Hepatology. ed. Hodgson E and Guthrie FE. Introduction to biochemical toxicology. 2nd ed. Elsevier. New York. 341-356.
20. Plaa GL. 1986. Toxic responses of liver. Klaassen CD, Amdur MO, and Doull J. Casarett and Doull's toxicology. 3rd ed. Macmillan Publishing Co. New York. 286-309.
21. Recknagel RO, Glende EA and Hruszkewyez. AM. 1982. Chemical mechanisms in carbon tetracholride toxicity. Pryor. W.A. Free radicals in biology. Academic Press. New York. 97-132.
22. Recknagel RO. 1983. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity. Life Sci. 33 : 401-408.
23. Reynolds ES and Moslen MT. 1980. Free radicals damage in liver. Pryor. W.A. Free radicals in biology. Academic press. New York. 49-94.
24. Zimmerman HJ. 1985. Chemical hepatic injury and its detection. Plaa GL, and William RH. Toxicology of the liver. Raven Press. New York. 1-45.
25. 강윤세 외 14인. 1989. 생화학. 서울 고문사 229-326.
26. Brattin WJ, Glende EA and Recknagel RO. 1985. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. J Free Radic Biol Med. 1(1) : 27-33.
27. Cheeseman KH, Albano EF and Tomasi A. et al. 1985. Biochemical studies on the metabolic activation of halogenated alkanes. Environ. Health Perspect. 64 : 85-101.
28. Werner W, Rey HG und Eielinger HZ. 1970. Analyt Clem. 252 : 224.
29. Farber JL. 1987. Xenobiotics drug metabolism and liver injury. Monogr Pathol. 29 : 43-53
30. Mitchell JR, Smith CV and Lauterburg BH. et al. 1984. Reactive metabolites and the pathophysiology of acute lethal cell injury. In : Drug Metabolism and Drug Toxicity. New York : Raven Press. 301-319.
31. Wolf CR, Mansuy D, Nastainczyk W and Ullrich V. 1977. The reduction of polyhalogenated methanes by liver microsomal cytochrome P-450. Mol Pharmacol. 13 : 698-705.
32. Trivedi P and Mowat AP. 1983. Carbon

tetracholride induced hepatic fibrosis and cirrhosis in the developing rat : An experimental model of cirrhosis in childhood. Br J Exp Pathol. 64 : 25-33.
33. Okazaki M, Furuya E, Kasahara T and Sakamoto K. 1985. Function of reticuluoendothelial system on CCl_4 induced liver injury in mice. Japan J Phamacol. 39 : 503-514.
34. Nokata M, Katoh M and Sugimoto T. 1985. Protective effect of malotilate on CCl_4 induced liver injury in mice and rats. J Toxicol Sci. 10 : 279-288.
35. Pharmacolgical reviews. Williams and williams Co. printed USA. Vol 19. No 2. 1967 : 145-208.
36. Tietz NW. 1986. Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia : WB Saunders Co. 1373-1432.