

Sodium Phenobarbitone 및 β -Diethylaminoethyl Diphenylpropyl Acetate(SKF 525 A)가 Ngaione에 中毒된 흰쥐의 肝臟病變에 미치는 影響

李 俊 燮

서울大學校 農科大學 獸醫學科

緒 論

Ngaione은 주로 호주와 뉴질랜드 등지에 分布되어 있는 *Myoporum* 種의 나무에서 얻어지는 中毒性植物油 (toxic furanosesquiterpene essential oil)로 알려져 있다.^{2,8,11}

Cunningham⁹⁾은 처음으로 *Myoporum laetum*의 마른잎을 緬羊에 經口投與하여 中毒을 일으킨 후 病理學的인 檢査를 한 결과 肝臟에 部分別病變이 발생됨을 보고하였고, Legg 및 White⁷⁾와 Johnstone 및 Allen⁶⁾도 이와같은 毒性植物을 動物體가 섭취한 후 24~48시간에 肝臟에 심한 變化를 일으켜서 斃死한다고 보고한 바 있다.

한편 ngaione이 흰쥐와 생쥐에도 中毒性이 있음을 Denz 및 Hanger⁴⁾와 Seawright 및 O'Donahoo¹⁰⁾의 연구에서 밝혀졌다.

著者は hepatic microsomal mixed function oxidases의 기능을 항진시키는 sodium phenobarbitone과 억제시키는 作用을 가진 SKF 525 A가 ngaione에 中毒된 흰쥐에 미치는 影響을 알고자 실험하였기에 그 結果를 보고하는 바이다.

材料 및 方法

실험동물은 호주 Queensland 大學校 부속 동물사육장에서 번식시킨 Buffalo 계 雄性 흰쥐 45마리로서 이들을 3群으로 大別하여 (A) ngaione 단독 注入群(對照群), (B) sodium phenobarbitone 투여 후 ngaione 注入群, (C) SKF 525 A 투여 후 ngaione 注入群으로 各各 배정한 다음 이들을 다시 5個의 小群으로 細分하였다.

對照群에는 *Myoporum deserti*에서 추출한 油性的 ngaione을 欬化生油에 1:2로 혼합해서 體重 kg 당 100, 140, 196, 275 및 385 mg을 腹腔內에 각각 注入했고, B群은 sodium phenobarbitone을 증류수 1ml 당

6 mg을 용해시켜 體重 kg 당 60 mg을 매일 1回씩 3日間 腹腔內에 투여한 다음 對照群과 同하게 ngaione으로 처리했으며, C群은 SKF 525 A를 증류수 1ml 당 4 mg씩 용해시켜 體重 kg 당 40 mg을 一同 투여하고 1시간 후에 역시 對照群과 같이 ngaione으로 처리하였다.

斃死된 動物은 즉시 剖檢하고, 회복된 動物은 도살하여 각각 肝臟標本을 채취하여 10%中性 formalin溶液에 固定시켜서 7 μ m paraffin 切片을 製作하여 H&E 염색 후 檢鏡하였다.

結 果

對照群(Ngaione 단독 注入群): 比較的多量인 275, 385 mg을 주입한 群은 대부분 注入後 3~10시간만에 폐사하였고, 中等度의 196 mg을 투여한 群은 24시간내에 폐사 또는 회복되었으며, 比較的 少量인 100 및 140 mg 투여 群은 24~48시간내에 폐사하거나 살아남은 동물은 3~4일후에 회복되었다.

肉眼所見: 급성중독으로 폐사한 동물은 대부분 肝臟이 현저하게 腫脹되고 경도가 균으며 暗赤色을 보였다. 특히 10~24시간만에 폐사한 동물의 肝臟은 腫脹과 暗赤色을 동반한 zonal mottling을 나타내었고, 36시간 뒤에 폐사한 것은 赤色の zonal mottling을 동반한 黃赤色の 變化를 나타 내었다. 한편 회복된 동물의 肝臟은 창백한 色을 띠며 현저하게 腫脹되어 있었다.

組織所見: 주입 후 3~10시간만에 폐사한 동물의 간장은 門脈部 주위 및 小葉中間部位의 洞様血管이 현저하게 확장되어 血液으로 充만되어 있었다.

주입 후 12~24시간만에 폐사한 동물의 肝臟은 小葉中間部에서 연속성 壞死帶를 관찰하였고 이 부위에서는 적혈구와 파괴된 肝細胞 및 Kupffer 세포의 核으로 이루어진 무정형 細胞塊를 관찰하였고 문맥부 주위세포에서는 淡紅色의 空胞가 보였다. (Fig. 1)

회복된 동물에서는 문맥부 주위세포가 소엽중심세포에 比해서 靑紅色으로 염색되었다. 그리고 때때로 소

염증성부 肝細胞의 巢狀壞死를 볼 수 있었는데 흔히 喉細胞에 의하여식되 있었다.

Sodium Phenobarbitone 투여후 Ngaione 注入群 : 높은 量을 주입한 動物은 1시간內에 혼수상태에 빠지고 2~4시간만에 폐사하였으며 중등도의 주입량에서는 30~48시간만에 폐사한 것도 있으나 소량을 주입한 동물은 대부분 회복되었다.

肉眼所見 : 주입후 2~4시간에 폐사한 것은 대체로 對照群과 비슷하였으나 더 暗赤色을 띠하였다. 42시간에 폐사한 동물의 간장은 창백하고 가끔 黃赤色の zonal mottling 을 보였는데 어떤것은 網狀으로 규칙적인 배열을 나타내었다. 또 一部에서는 胃腸의 內部에서 유리된 血液이 관찰되었으며 회복된 동물의 간장은 창백하고 腫脹되어 있었다.

組織所見 : 모든 동물의 문맥부주위 세포에서 病變이 관찰되었는데 폐사 기간이 늦어짐에 따라서 문맥부주위 세포의 酸性化와 核 농축, 붕괴 및 洞樣血管의 확장 및 현저한 充血이 있었다. (Fig. 2)

특히 30~42시간에 폐사한 동물에서는 문맥부 주위에 喉細胞 및 好中球들이 침윤되어 있었다.

그리고 3~4일 후에 회복된 동물에서는 纖維芽細胞, 組織球 및 細膽管의 증식이 同伴되었고 細胞가 分裂하고 있었다.

SKF 525 A 투여후 Ngaione 注入群 : 주입량이 많았던 동물은 5~11시간에 폐사하였고, 中等度에서는 35~47시간에 폐사한 것이 있었으며 소량을 주입한 群은 대부분 3~4일 후에 회복되었다.

肉眼所見 : ngaione 투여후 4시간內에 폐사한 동물은 對照群에서와 비슷하게 肝臟이 腫脹되고 黃赤色の mottling 을 보였다.

組織所見 : 5~11시간에 폐사한 동물에서는 洞樣血管이 약간 充血되고 病變部位가 部位別로 관찰되지 않고 散在해 있었다.

손상된 肝細胞에서는 核 농축 및 空胞를 관찰할 수 있었다.

14~48시간에 폐사한 동물의 간장에서는 小葉中心部 細胞의 현저한 壞死를 보았다. 손상된 部位는 무정형 細胞塊와 核이 소실된 세포질이 관찰되었고 현저한 喉細胞와 好中球의 침윤이 있었다(Fig. 3).

考 察

Seawright 및 Hrdlicka⁹⁾는 생쥐에 ngaione 을 肝臟에 經口投與한 뒤에 나타나는 病變을 조사한 결과 모두가

小葉中間部位에 壞死가 있었다고 하며 sodium phenobarbitone 을 注入한 생쥐에 ngaione 을 投與해서 肝臟의 病變部位를 小葉中間部位에서 문맥부 주위로 이동시켰고 SKF 525 A 를 注入한 생쥐에 ngaione 을 投與해서 肝臟의 病變部位가 小葉中心部주위로 이동함을 관찰하였다.

그리고 Allen 및 Seawright¹⁾는 *Myoproum deserti* 의 나뭇잎을 羶羊에 投與한 후 肝에 나타나는 病變을 관찰한 결과 病變이 주로 문맥부 주위에서 보여졌다고 보고 하였다.

한편 phenobarbitone 과 DDT 를 投與한 동물에서 *Myoporum deserti* 의 잎을 投與한 것은 病變部位가 문맥부 주위로 移動하였다고 하며 이와 反對로 SKF 525 A 를 미리 投與한 동물에서의 病變移動은 小葉中心部位였다고 보고하였다.

본실험에서 ngaione 에 中毒되어 나타나는 肝臟의 病變은 Seawright 및 Hrdlicka⁹⁾ 의 연구결과에서 보였던 바와같이 小葉中間部에서 보여졌고, sodium phenobarbitone 과 SKF 525 A 의 효과도 同一하게 나타났다. 그러나 Allen 및 Seawright¹⁾ 의 실험결과에서 제시한 것과는 對照群에서 다소 상이한 결과라고 여겨진다.

한편 Seawright 및 Hrdlicka⁹⁾ 는 ngaione 의 中間代謝產物이 肝細胞를 파괴시킨다고 하였고, hepatic microsomal mixed function oxidases 의 기능이 ngaione 代謝作用에 관련되어 있다고 하였는데, 本 實驗에서 관찰한 ngaione 으로 인한 肝病變의 原發部位가 hepatic microsomal mixed function oxidases 의 기능을 향진하거나 저하시켰을때 맥문부주위나 小葉中心部 주위로 이동하는 사실은 Seawright 및 Hrdlicka⁹⁾ 의 結果를 뒷받침 하는 것으로 믿어진다.

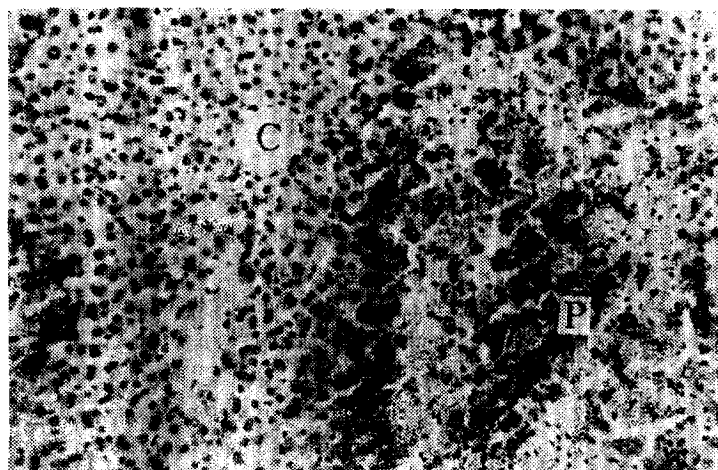
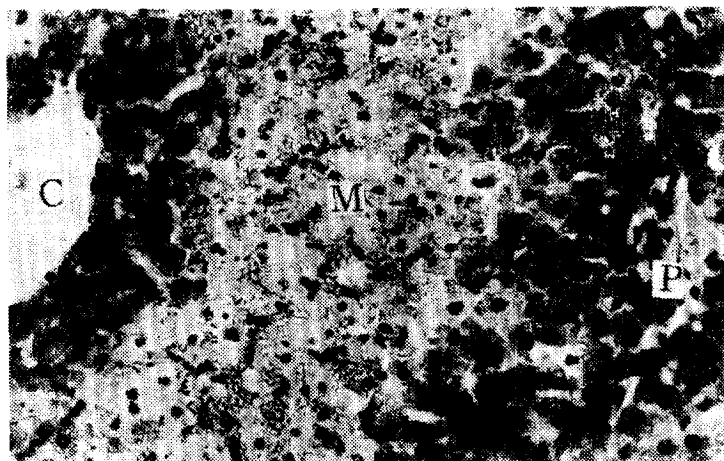
結 論

Sodium phenobarbitone 과 SKF 525 A 가 ngaione 에 中毒된 흰쥐에 미치는 영향을 알고자 肝臟을 中心으로 관찰하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. ngaione 을 단독 注入한 對照群에서는 肝臟病變部位가 주로 小葉中間部에서 보여졌다.
2. Phenobarbitone 을 투여한후 ngaione 을 注入한 群에서 肝臟病變部位는 門脈部주위에서 보여졌다.
3. SKF 525 A 를 投與한후 ngaione 을 注入한 群에서 肝臟病變部位는 小葉中心部주위에서 관찰되었다.

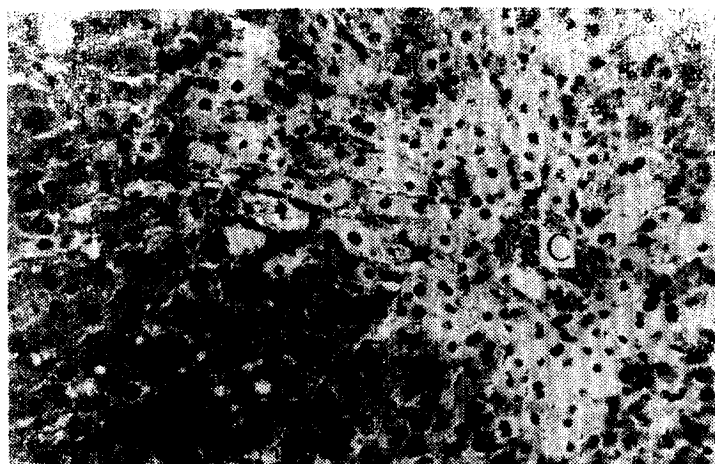
謝辭 : 本 研究를 指導하여 주신 호주 퀸슬랜드 대학교 수의과대학 Seawright 博士께 探甚한 謝意를 드립니다.

Fig. 1. →



← Fig. 2.

Fig. 3. →



Legends for Figures

- Fig. 1.** Section of the liver of a control rat 22 hours previously dosed with ngaione at 196 mg/kg body weight dose rate, showing midzonal necrosis(M) of the hepatocytes. H.&E. $\times 400$
- Fig. 2.** Section of liver of a rat 9 hours after treatment with phenobarbitone followed by a dose with ngaione at 196mg/kg body weight dose rate, showing periportal necrosis(P) of the hepatocytes. H.&E. $\times 400$
- Fig. 3.** Section of liver of a rat 14 hours after treatment with SKF 525 A followed by a dose with ngaione at 385 mg/kg body weight dose rate, showing periacinar necrosis(C) of the hepatocytes. H.&E. $\times 400$

参 考 文 献

1. Allen J.G. and Seawright, A.A.: The effect of prior treatment with phenobarbitone, dicophane (DDT) and β -diethylaminoethyl diphenylpropyl acetate (SKF 525 A) on experimental intoxication of sheep with the plant *Myoporum deserti*. *Cunn. Res. Vet. Sci.* (1973) 15 : 167.
2. Birch, A.J., Massey-Westropp, R. and Wright, S.E.: Natural derivatives of furan. Part I. Ngaione. *Aust. J. Chem.* (1953) 6 : 385.
3. Cunningham, I.J. and Hopkirk, C.S.H.: Experimental poisoning of sheep by Ngaio (*Myoporum laetum*). *N.Z.J. Sci. Technol. A* (1945) 26 : 333.
4. Denz, F.A. and Hanger, W.G.: The liver toxin in *Myoporum laetum*. *J. Path. Bact.* (1961) 81 : 91.
5. Hegarty, B.F., Kelly, J.R., Park, J.R., and Sutherland, M.D.: (-)-Ngaione, a toxic constituent of *Myoporum deserti*. The absolute configuration of (-)- Ngaione. *Aust. J. Chem.* (1970) 23 : 107.
6. Johnstone, I.L. and Allen, G.H.: Observations on the poisoning of sheep by *Myoporum deserti* (Turkey-busy or Ellangowan-bush). *Aust. Vet. J.* (1944) 20 : 227.
7. Legg, J. and White, C.T.: *Myoporum acuminatum*, A plant poisonous to stock. *Aust. Vet. J.* (1941) 17 : 104.
8. MacDowall, F.H.: Constituents of *Myoporum laetum* Forst. (The Ngaio) Part I. *J. Chem. Soc.* (1925) 127 : 2200.
9. Seawright A.A. and Hrdlicka, J.: The effect of prior dosing with phenobarbitone and β -diethylaminoethyl diphenylpropyl acetate(SKF 525 A) on the toxicity and liver lesion caused by ngaione in the mouse. *Br. J. Exp. Path.* (1972) 53 : 242.
10. Seawright, A.A. and O'Donahoo, R.M.: Light and electron microscopic observations of the liver after a single oral dose of ngaione in the mouse. *J. Path.* (1972) 106 : 251.
11. Sutherland, M.D. and Park, R.J.: Sesquiterpenes and their biogenesis in *Myoporum deserti* A. *Cunn.* In *Terpenoids* ed by J.B. pridham, London (1967) p.147.

Effect of Sodium Phenobarbitone and β -Diethylaminoethyl Diphenylpropyl Acetate (SKF 525 A) on the Liver Lesions Caused by a Single Intraperitoneal Dose of Ngaione in the Rat

Joon Sup Lee, D.V.M., M.S.

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture

Seoul National University

Abstract

Ngaione isolated from leaves of *Myoporum deserti* was dosed to the phenobarbitone and SKF 525 A pretreated male rat and studied the liver lesions.

The results obtained were summarized as follows:

1. The liver lesions are mostly zonally distributed and involved the midzonal parenchyma chiefly with tendency to include also associated periportal hepatocytes.
2. The histopathology of liver due to ngaione after phenobarbitone pretreatment is characterized by the consistent presence of degeneration and necrosis of the periportal parenchyma.
3. Zonal liver lesions caused by ngaione in the SKF 525 A pretreated rat are consistently periacinar in location.