

# 실험적으로 일으킨 개의 中毒性 肝炎, 閉鎖性 黃疸 및 脾臟炎에 있어서 血清 Gamma-Glutamyl Transpeptidase 値의 변화

承元杓·崔照仁

서울大學校 獸醫科大學

## 緒 論

gamma-glutamyl transpeptidase(GGTP)는 gamma-glutamyl peptide의 gamma-glutamyl基가 다른 peptide, L-아미노산 또는 물分子로 轉移되는 반응을 觸媒하고 체내에서 peptide nitrogen의 저장, 단백질 합성, 조직내의 glutathion 농도 조절 및 세포막 사이의 아미노산 이동에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>1,3,16,17,19,20,33,43,46)</sup>

1960년 Goldbarg 등<sup>17)</sup> 및 Szewczuk와 Orłowski<sup>52)</sup>는 사람의 肝臟疾患에서 血清 GGTP值가 증가된다고 보고하였다. 血清내 이 효소치는 肝臟, 脾臟 및 心臟疾患 등에서 상승되며, 특히 膽管疾病과 轉移性 肝腫瘍에서 높은 수치를 나타낸다고 하였다.<sup>7,11,23,24,53,55)</sup> 또한 Aroensen 등<sup>5)</sup>은 GGTP에 대한 serum glutamic oxalacetic transaminase(SGPT)의 비로서 肝細胞性 黃疸과 閉鎖性 黃疸의 감별이 용이하다고 하였다. 血清내 GGTP는 온도 및 용혈에 거의 변화하지 않으므로 肝臟疾患의 진단에 널리 이용되고 있다.<sup>42,43)</sup>

동물에서 肝臟 및 脾臟疾患의 진단 목적으로 SGPT, serum glutamic oxalacetic transaminase(SGOT), 총 bilirubin, amylase 및 lipase 등의 여러 血清化學值에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔다.<sup>6,10,12~14,18,25,28,31,34,37,43,54)</sup> 1979년 Noonan과 Meyer<sup>32)</sup> 그리고 Shull과 Hornbuckle<sup>46)</sup>은 개에서 실험적으로 膽管을 閉鎖시켰을 때 血漿 GGTP值가 급상승하는 것을 관찰하였고, Anderson 등<sup>4)</sup>은 소에서 肝經感染時 이 효소치가 증가된다고 보고하였다. Shull과 Hornbuckle<sup>46)</sup>은 개의 조직내 GGTP양을 조사한 결과 腎皮質과 脾臟에 많은 양이 있으며 肝臟에도 소량이 존재한다고 하였다. 그러나 동물에서 肝臟 이외의 질병에서 血清 GGTP值에 대한 연구는 아직 미흡한 점이 많다.

이에 본인은 개에서 실험적으로 中毒性 肝炎, 閉鎖性 黃疸 및 脾臟炎을 일으켜 血清 GGTP值의 변화를 관찰

하므로서 이 효소의 진단적 응용가치를 검토하였다.

## 材料 및 方法

**供試動物**: 생후 1~3년령 사이의 체중 5~15kg의 잡종견을 실험 개시 2주 전에 feloid(MTC Pharm., Canada)로써 驅虫하고 일주일 후 3회의 혈액검사 및 대변검사를 하여 건강하다고 인정된 것을 사용하였다. 이러한 개 14마리를 4개군으로 나누어 肝細胞損傷群, 總膽管閉鎖群, 脾管結紮群, 脾臟實質損傷群에 각각 3마리씩을 배치하였고, 나머지 2마리는 대조군으로 sham operation 하였다. 그리고 이 실험에 앞서 임상적으로 건강한 개 22두로부터 각종 血清化學值를 측정하여 본 실험의 기준치로 삼았다.

**肝細胞損傷群**: 체중 kg당 1.5ml의 사염화탄소와 같은 양의 유동과라핀을 섞어서 胃管을 통하여 투여하였다.

**總膽管閉鎖群**: atropine(0.04mg/kg 체중)을 피하주사한 후 thiopental sodium(15mg/kg 체중)으로 마취하였다. 開腹하여 總膽管을 결찰한 다음 봉합하고 penicillin(20,000 IU/kg 체중)을 1회 근육주사하였다.

**脾管結紮群**: 總膽管閉鎖群과 같은 술식으로 開腹한 후 十二指腸과 脾臟사이에서 大脾管과 小脾管을 결찰한 다음 봉합하였으며 penicillin을 1회 근육주사하였다.

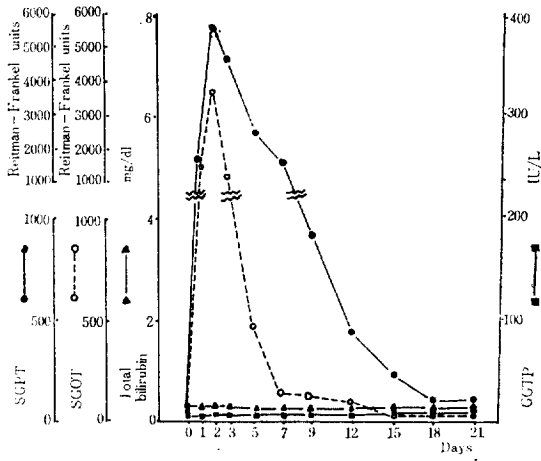
**脾臟實質損傷群**: 總膽管閉鎖群과 같은 술식으로 開腹한 후 脾臟實質에 chloroform(0.2ml/kg 체중)을 26  $\frac{1}{2}$  gage 주사침으로 6~8군데 나누어 주입한 다음 봉합하였으며 penicillin을 1회 근육주사하였다.

**Sham operation群**: 總膽管閉鎖群과 같은 술식으로 開腹하고 十二指腸을 잡아당겨 總膽管을 脾臟을 확인한 다음 봉합하였고 penicillin을 근육주사하였다.

**白血球像 및 血清化學值**: 처리 직전과 처리 후 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18, 21일에 頸靜脈에서 8ml 씩을 채혈하고 그중 2ml 씩은 EDTA를 담은 병에 分注하고 나머지는 血清을 分離하였다. 總白血球數는 EDTA첨가 혈액에서

Table 1. Serum Enzyme Values in 22 Health Dogs

Test(unit)	Enzyme value(mean±SD)	Range
Serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP : IU/L)	5.6±2.8	0.3~13.2
Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT : Reitman-Frankel units)	29.4±5.3	9~53
Serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT : Reitman-Frankel units)	36.5±4.7	22~64
Total serum bilirubin (mg/dl)	0.27±0.06	0.06~0.78
Serum amylase (Modified Caraway units)	625±235	272~1,151
Serum lipase (IU/L)	20.8±10.4	0~80
Blood urea nitrogen (BUN : mg/dl)	14.5±2.7	8~29



Text-Fig. 1. Variations of serum gamma-glutamyl transpeptidase(GGTP), glutamic pyruvic transaminase (SGPT), glutamic oxalacetic transaminase(SGOT) and total bilirubin in 3 dogs with CCl<sub>4</sub> intoxication.

혈구계산관으로 산출하였으며 SGPT, SGOT, 血清 amylase, 總 bilirubin 및 BUN値는 KRC 시약 키트 (Korean Reagent Co.)로 사용하여 분광광도계 (Shimadzu UV-100-01)로 측정하였고, 血清 lipase値는 Mia 등<sup>27)</sup>에 의한急速混濁度測定法으로 구하였다.

血清 GGTP値의 측정은 Rosalki 등<sup>42)</sup>에 의한 end point method를 사용하였다. 완충액은 증류수 1,000ml에 L-gamma-glutamyl p-nitroanilide 6.25m mol, glycylglycine 0.05mol과 tris(hydroxy methyl)amino-

methane 0.1mol을 용해시켜 만들었다. 측정방법은 예비 가온한 0.45ml의 완충액에 試驗血清 0.05ml를 첨가하고 30분간 37°C에서 가온한 후 10% 초산 2.5ml를 첨가하여 반응을 정지시킨 다음 분광광도계로 파장 410 nm에서 측정하여 산출하였다. 그리고 盲檢用으로는 0.45ml의 완충기질액에 試驗血清 0.05ml를 넣은 직후 10% 초산 2.5ml를 첨가시킨 것을 blank로 사용하였다.

病理組織學的 檢査: 실험에 사용한 개는 도살하여 각 장기의 육안적 소견을 관찰하였다. 각 장기조직은 10% formalin에 고정한 후 파라핀 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 복염색하여 검경하였다.

### 結 果

건강한 개의 血清化學値: 이 실험에 앞서 임상적으로 건강한 개 22두로부터 血清을 분리한 후 몇가지 血清化學値를 측정하여 이 실험의 기준치로 삼았다. 그 결과는 표 1과 같다.

肝細胞損傷群: 사염화탄소를 경구투여하여 肝細胞의 損傷을 일으킨 군에서는 식욕부진과 침울이 수일간 지속되다가 점차 회복되었다. 總白血球數는 처리 후 급증하여 2일째에 21,217/μl에 달하였다가 점차 감소되어 12일경부터는 처리 전 수준을 유지하였다.

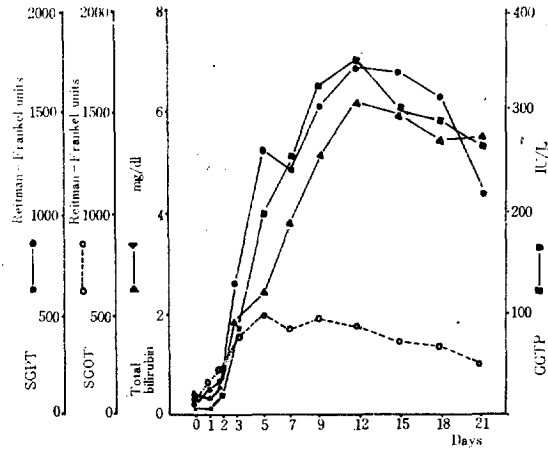
血清化學値중 SGPT, SGOT, 총 bilirubin 및 GGTP 値의 변화는 Text-Fig. 1과 같다. SGPT와 SGOT의 처리 전의 Reitman-Frankel unit. 평균치와 범위는 각각 29(14~39)와 28(22~33)이었는데, 처리 후 1일에 각각 1,631(489~3,129)와 1,581(549~2,866)로 급증하였고(P<0.01), 2일에는 5,498(4,213~6,560)와 3,720(595~5,708)로 최고치에 달하였다. 그후 점차로

감소하여 7일에는 각각 1,560(1,175~1,850)와 147(88~125)로 SGPT보다는 SGOT値가 빨리 떨어졌다. 한편 총 bilirubin과 BUN値의 변화는 없었으며, amylase値는 9일째부터 유의성 없는 감소를 나타내었으나 정상범 위내였다.

이때 血清 GGTP値는 처리 전에 6.0(3.7~7.9) IU/L이었는데, 처리 후 1일에 8.9(4.1~12.4)IU/L, 2일에 11.3(8.3~15.3)IU/L, 5일에 14.6(6.4~21.5)IU/L로 유의성은 없었으나 약간 증가하였다가 서서히 감소되었다.

실험종료 후 殺處分하여 剖檢한 개의 肝臟은 淡色調이고 혼탁감이 있었다. 肝臟의 현미경적 소견은 小葉間結締織의 증식과 肝小葉邊緣部의 肝細胞에서 세포질에 空胞形成을 볼 수 있었다(Fig. 1).

**總膽管閉鎖群:** 總膽管을 결찰한 군에서 임상증상으로 식욕부진 및 침울이 있었고, 3일경부터 可視粘膜에 黃疸이 나타나기 시작하여 점차 색조가 짙어졌으며 간혈

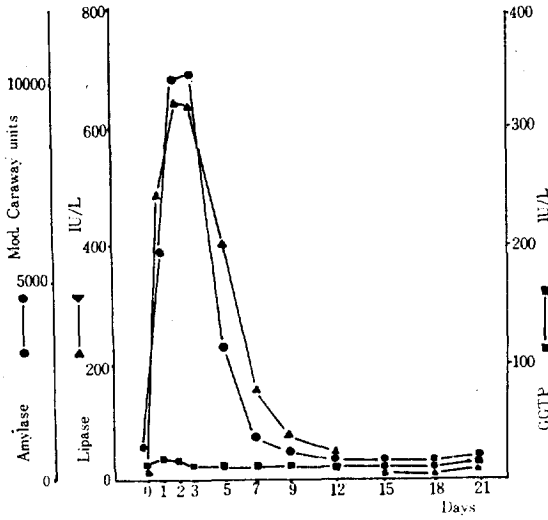


**Text-Fig. 2.** Variations of serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), glutamic pyruvic transaminase (SGPT), glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) and total bilirubin in 3 dogs with surgical extrahepatic biliary obstruction.

적으로 구토를 보였다. 12일부터 1두에서 腹部膨大가 뚜렷이 나타났다. 總白血球數는 처리 후 1일에 34,400/ $\mu$ l로 급증하였다가 감소되었으나, 21일까지 처리전보다는 높은 수치를 나타내었다.

血清化學值 중 SGPT, SGOT, 총 bilirubin 및 GGTP 値의 변화는 Fig. 2와 같다. SGPT와 SGOT値는 처리 후 증가하여 SGPT値는 12일에 1,726(1,105~2,081)R-F units로 최고치에 달하였다가 서서히 감소되었으며,

SGOT値는 5일에 492(489~502)R-F units로 최고치에 달하였다가 서서히 감소되었다. 실험 종료시까지 SGPT와 SGOT値는 모두 정상 범위를 초과하였다. 총 bilirubin



**Text-Fig. 3.** Variations of serum gamma-glutamyl transaminase (GGTP), amylase and lipase in 3 dogs with surgical pancreatic duct ligation.

bin은 처리 후 2일부터 증가되어 12일에 6.12(3.84~7.91)mg/dl로 가장 높았으며, 이후 점차 감소하였다. BUN과 血清 amylase値는 처리 후 변동이 없었다.

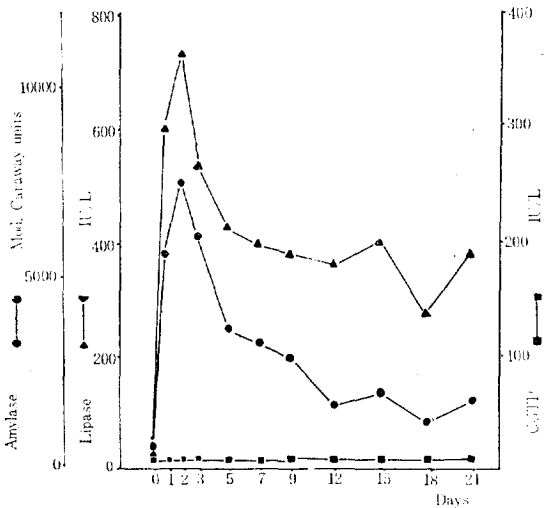
이때 血清 GGTP値는 처리 전에 5.8(3.5~7.1)IU/L이었는데, 처리 후 1일에 3.7(2.9~4.4)IU/L이었다가 2일부터 급상승하여 (P<0.01) 12일에 342.7(326.5~372.1)IU/L로 최고치에 달하였다. 그 후 서서히 감소하여 21일에 263.5(184.7~313.2)IU/L의 높은 수치를 나타내었다.

殺處分한 개의 肝臟은 淡黃褐色調를 띠고 膽管은 현저하게 膨大되고 있었고, 腸間膜靜脈과 後大靜脈도 膨大되어 있었다. 1두의 腹腔에는 淡黃色의 腹水가 많이 고여 있었다. 肝臟의 현미경적 소견은 小葉間膽管 및 毛細膽管의 膨大가 있었고 膽汁停滯와 Kupffer세포에 담즙색소가 침착되어 있는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2 및 3).

**膽管結紮群:** 膽管을 결찰한 개들은 식욕부진, 침울, 流涎과 심한 갈증을 나타내었고 빈번한 구토와 복부의 긴장감 및 腹部灣曲이 있었으며 5일째부터 점차 완화되었다. 總白血球數는 처리후 1일에 35,317/ $\mu$ l로 급격히 증가되었다가 감소되어 18일째부터는 처리 전 수준에 도달하였다.

이때 血清化學值 중 amylase, lipase 및 GGTP值的 변화는 Text-Fig. 3과 같다. 血清 amylase值是 처리 후 급증하여 3일에 10,596(7,798~13,694)mod. Caraway units로 최고치에 달하였다가 급격히 떨어져 7일부터는 정상 수준에 달하였다. 血清 lipase值是 처리 후 급격히 증가되어 2일에 639 (504~865)IU/L로 가장 높았으며 9일부터는 정상 범위내였다. 한편 SGPT와 SGOT值是 처리 후 1~3일간 정상 범위내에서 약간 증가하였다가 감소되었다. BUN值是 처리 후 변화 없었다.

이때 血清 GGTP值是 처리 전에 5.9(2.9~8.2) IU/L이었는데, 처리 후 1일에 3.9(2.9~5.3)IU/L, 2일에 5.9(3.5~8.8) IU/L, 3일에 5.2(4.4~6.5)IU/L, 7일에



**Text-Fig. 4.** Variations of serum gamma-glutamyl transpeptidase(GGTP), amylase and lipase in 3 dogs with the injection of chloroform in the pancreas.

6.2(1.5~11.2)IU/L로 큰 변화 없이 지속되었다.

병리학적 소견으로 脾臟은 회백색을 띄며 약간 萎縮되어 있었고, 十二指腸壁는 肥厚 및 發赤되어 있었다. 脾臟의 현미경적 소견은 脾腺細胞가 解離, 萎縮 및 局限性壞死된 것을 볼 수 있었고, 十二指腸과 空腸의 絨毛가 증대되었음을 관찰 할 수 있었다(Text-Fig.4).

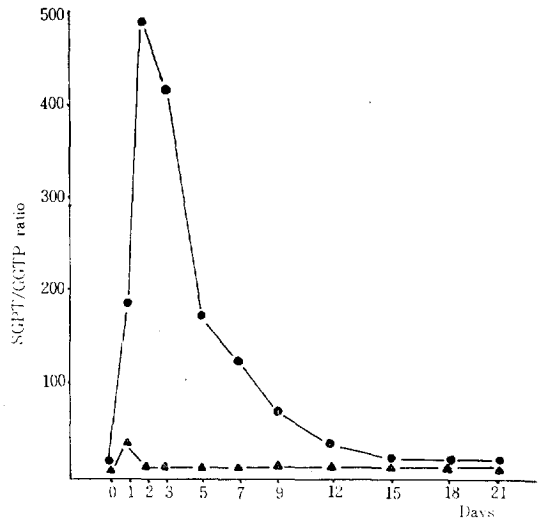
**脾臟實質損傷群**: chloroform을 脾臟의 實質內에 주입한 개들은 脾管結紮群과 흡사한 임상증상을 나타내었지만 그 정도가 심하였으며, 특히 복부의 통증을 심하게 나타내었다. 總白血球數는 처리후 급증하여 3일에 24,417/ $\mu$ l로 최고치에 달하였다가 서서히 감소되었지만 21일까지 처리 전보다 높은 수치를 나타내었다.

이때 血清化學值 중 amylase, lipase 및 GGTP의值

변화는 Text-Fig. 4와 같다. 血清 amylase值是 처리 후 1일에 5,649(3,286~5,836)mod. Caraway units로 급격히 증가하였고, 2일에 7,428(6,458~8,340)mod. Caraway units로 최고치에 달하였다가 점차 감소되었지만, 21일에 1,757(784~3,420) mod. Caraway units로 처리 전보다 높은 수치를 나타내었다. 血清 lipase值是 처리 후급증하여 2일에 732(482~880) IU/L로 가장 높았으며, 이후 서서히 감소하였지만 21일에 374(119~713)IU/L로 상당히 높은 수치를 유지하였다. 한편 SGPT와 SGOT值是 처리 후 약간 증가하여 각각 64(48~77)R-F units와 58(41~83)R-F units에 달하였다가 감소되어 7일부터는 처리 전 수준을 유지하였다. BUN值是 처리 후 2일에 20(13~332)mg/dl로 약간 증가되었다가 감소하였다.

이때 血清 GGTP值是 처리 전에 8.6(6.5~11.2)IU/L이었는데 처리 후 1일에 7.4(5.3~9.7)IU/L, 3일에 5.2(0.3~8.2)IU/L 그리고 7일에 4.5(1.2~6.5)IU/L로 큰 변화 없이 지속되었다.

병리조직 소견으로 殺處分한 개의 脾臟은 萎縮되어 표면이 粗大顆粒狀으로 나타나서 경결같은 느낌을 있었고 색조는 암갈색을 띄고 있었다. 脾臟의 현미경적



**Text-Fig. 5.** Variations of SGPT/GGTP ratio in dogs with CCl<sub>4</sub> intoxication(●—●) and surgical extrahepatic biliary obstruction(▲—▲).

관찰에 의하여 여러 脾小葉에서 각종 단계의 손상과 修復過程을 알 수 있었다. 대다수의 脾小葉은 현저히 萎縮되거나 소실되어 있어 小葉間結締織의 증식이 두드러져 있었다. 어떤 곳에서는 하나 또는 수개의 脾小葉이 凝固壞死되어 있고 小葉間結締織에서 脂肪壞死를 나타

내고 있었다. 그리고 壞死된 실질 주변과 증식된 小葉間結締織內에 大食球, 淋巴球 및 形質細胞가 다량 출현함을 확인할 수 있었다(Text-Figs. 5, 6).

**Sham operation群**: 이 실험의 대조로서 開腹한 개에서는 특별한 임상증을 볼 수 없었고, 總白血球數는 처리 후 1일에 17,650/ $\mu$ l로 증가되었다가 감소하였다.

이때 血清 GGTP值는 처리 전에 5.0(4.1~5.9)IU/L이었는데, 처리 후 0.9~8.0IU/L 사이에서 큰 변화없이 지속되었다. SGPT와 SGOT值는 처리 후 1일에 각각 58(56~61)R-F units와 66(65~67)R-F units로 약간 증가되었다가 감소하였다. 총 bilirubin, amylase, lipase 및 BUN值도 처리 후 변화없었다.

**SGPT : GGTP比**: 肝細胞損傷群과 總膽閉鎖群에서 GGTP에 대한 SGPT의 比는 Text-Fig. 5와 같다. 肝細胞損傷群에서 이 比는 처리 전에 4.8이었는데 처리 후 1일에 183.3으로 급증하여 ( $P < 0.01$ ), 2일에 486.5로 가장 높은 수치를 보였고, 점차 감소하여 12일에 34.8로 계속 높은 수치를 나타내었다. 한편 總膽管閉鎖群에서는 처리전에 3.4이었는데 처리 후 1일만에 35.1로 증가하였을 뿐 2일부터는 10 이하로서 처리 전 수준을 유지하였다.

## 考 察

GGTP는 근육을 제외한 모든 조직에 존재하고 있는데, 사람 및 여러 동물에서 腎皮質과 脾臟에 대부분의 GGTP양이 있으며 肝臟에도 소량이 존재하고 있다.<sup>1,2,9,38,39,46,49,50</sup> 일반적으로 이 효소는 腎皮質에 가장 많은 양이 존재하고 있지만, 腎臟炎에서는 腎臟에서 유리된 GGTP는 尿를 통해 배설되어 버리기 때문에 血清內 GGTP值는 거의 증가되지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>45,49</sup> 또한 脾臟炎에서 증가된다는 몇편의 보고도 있지만<sup>26,33,44,51</sup> 주로 肝臟實質 및 膽管疾患에서 血清 GGTP值가 증가된다.<sup>22,30,43</sup>

이 실험에서 건강한 개의 몇가지 血清化學值들은 여러 보고자<sup>27,28,32</sup> 들의 수치와 비슷하였으며, 血清 GGTP值는 Shull과 Hornbuckle<sup>46</sup>의  $4.8 \pm 1.6$  IU/L보다 약간 높은 수준인  $5.6 \pm 2.8$  IU/L이었다.

사염화탄소를 경구투여한 肝細胞損傷群에서 SGPT와 SGOT值는 처리 후 2일에 최고치에 달하였다가 감소하여 서로 비슷한 경향을 나타내었지만, SGOT보다는 SGPT值가 서서히 감소하였다. 이 결과는 Cornelius 등<sup>13</sup>이나 Van Vleet와 Alberts<sup>54</sup>의 성적과 비슷하였으며 Noonan과 Meyer<sup>32</sup>의 보고와 일치하였다. 이때 총 bilirubin值는 약간의 증가만을 보였을 뿐 큰 변화를 나타내지 않았고, 血清 amylase나 BUN值는 변화가

없었다. 또한 肝臟의 현미경 소견으로 小葉間結締織의 증식이 나타났다. 이러한 결과들은 이 실험군에서 脾臟 및 腎臟에는 영향을 주지 않고 선택적 肝臟實質의 變性을 초래하였다가 회복된 것으로 생각된다.

肝細胞損傷群에서 血清 GGTP值는 처리 후 2~5일경에 유의성 없이 약간 증가하였다가 감소하였는데, 이는 Noonan과 Meyer<sup>32</sup>의 결과와 비슷하였다. 이들에 의하면 이러한 결과는 이 효소가 肝細胞의 原形質膜과 小胞體 등의 脂質膜에는 거의 존재하고 있지 않는 데 반하여,<sup>11</sup> 사염화탄소는 肝細胞의 原形質膜, 小胞體, mitochondria 및 Golgi體 등의 膜性小器管에 주로 작용하게 되므로<sup>36</sup> 아마도 血清內 GGTP值에는 큰 영향을 주지 않았기 때문일 것이라고 설명하고 있다. 한편 Shull과 Hornbuckle<sup>46</sup>은 개의 肝實質에는 사람이나 다른 동물에 비해서 GGTP양이 적기 때문에 개의 血清內 정상 GGTP值가 비교적 낮다고 하였는데, 이러한 사실이 개에서 肝實質의 損傷에도 불구하고 血清 GGTP值가 크게 상승되지 않는 한 요인이 될 수도 있을 것으로 생각된다.

總膽管閉鎖群에서 SGPT와 SGOT值는 처리 후 점차 증가되었는데, SGOT 보다는 SGPT值가 월등히 높았다. 이는 Van Vleet와 Alberts<sup>54</sup> 그리고 Noonan과 Hornbuckle<sup>32</sup>의 실험성과 비슷하였다. 총 bilirubin은 처리 후 급격히 증가되었지만 血清 amylase와 lipase值의 변화는 없었으며, 병리조직 소견에서 膽管의 膨大 및 膽汁停滯 그리고 肝臟色調의 변화로 보아 脾臟 및 腎臟에는 영향을 미치지 않고 閉鎖性黃疸를 일으켰다.

이때 血清 GGTP值는 처리 후 2일부터 고도로 유의성 있게 급증하였다가 15일부터 서서히 감소하기 시작하였는데, 이는 Noonan과 Meyer<sup>32</sup> 그리고 Shull과 Hornbuckle<sup>46</sup>의 실험결과와 일치하였다. Noonan과 Meyer<sup>32</sup>에 의하면 이 효소는 膽管上皮의 microsomal fraction에 존재하고 있는 데<sup>50</sup> 膽管의 閉鎖에 의해 deoxycholic acid와 그 鹽 또는 膽汁酸鹽이 정체되어 detergent로 작용하여 GGTP의 용해성에 영향을 미쳐서 GGTP가 유리되어 나오므로써 GGTP의 혈중 농도를 상승시키는 것이라고 설명되고 있다.<sup>41</sup>

앞의 肝細胞損傷群과 總膽管閉鎖群에서의 SGPT : GGTP比는 肝細胞損傷群의 경우 처리 후 2일에 최고치로 급증하였다가 18일부터 처리 전 수준에 도달하였다. 이러한 변화는 이 군에서 血清 GGTP值에는 큰 변화없이 지속되었는데 반해, SGPT值는 처리 후 급격히 증가하였다가 서서히 감소되었기 때문이다. 한편 總膽管閉鎖群에서 SGPT : GGTP比는 처리 후 1일에 약간 증가하였을 뿐 처리 전 수준에서 지속되었는데 이는 처리

후 1일에 SGPT値는 급증하였는데도 GGTP値는 2일째부터 증가되었기 때문에 이 비가 일시적으로 증가되었던 것이고, 2일 이후는 SGPT値의 증가와 GGTP値의 증가가 거의 비슷한 경향으로 증가되었다가 감소하였기 때문에 그 비는 일정하였던 것이다. Aronsen<sup>5)</sup>은 사람의閉鎖性 黃疸에서 SGPT:GGTP비가 2이하이고, 肝炎에서는 대부분이 10이상이라고 하였다. 그러나 이 실험에서는總膽管閉鎖群에서 그 비가 10 이하이었는데 반하여, 肝細胞損傷群에서는 30이상의 높은 수치를 나타내었다. 이때 Aronsen<sup>5)</sup>의 성적과 경향은 같았으나 기준치가 다른 것은 실험대상자의 차이에 의한 것으로 생각되며, 개의 肝臟疾患 중 肝細胞性疾患과 膽管疾患의 감별진단에 있어서 SGPT:GGTP비는 유용하게 쓰일 수 있을 것이다.

膽管結紮群과 脾實質損傷群에서의 임상 증상은急性 脾臟炎의 증례와 유사하였으며, 血清 amylase와 lipase値는 처리 후 2~3일경에 각각 최고치에 달하였다가 감소하여 여러 보고자들<sup>3,10,14,15,25,28,35,37)</sup>의 성적과 일치하였다. 또한 병리조직 소견에서 脾腺細胞에 凝固壞死 및 脂肪壞死 등이 관찰되어 脾臟炎의 소견을 나타내었다.

이 실험의 두 脾臟炎群에서 血清 GGTP値는 모두 변화를 나타내지 않았다. 이 결과는 사람의急性 脾臟炎 및 脾臟癌에서 血清內 이 효소치가 증가된다는 몇편의 보고<sup>26,33,44,51)</sup>와는 일치하지 않았다. Rutenburg 등<sup>4)</sup>은 脾臟 자체의 질병만으로도 血清 GGTP値가 상승될 수 있을 것이라고 언급하였지만, Orłowski<sup>39)</sup>는 膽管結石이나 膽管閉鎖 등이 없이 脾臟炎 단독으로도 血清 GGTP値가 상승된다고 단정할 수는 없다고 시사하였다. 脾管과 膽管은 해부학적으로 매우 근접해 있고, 그十二指腸 開口部는 통합되어 있는 결과, 앞에서 언급한 여러 보고자들<sup>26,33,44,51)</sup>의 증례에서는 대부분 脾臟疾患과 膽管疾患이 合併되어 있었던 것으로 보아, 개에 있어서 脾臟疾病 단독으로 血清 GGTP値가 상승된다고 할 수는 없다. 개에서 脾臟內 GGTP 함유량이 腎臟 다음으로 높음에도 불구하고 膽管係疾病을 合併하지 않는 脾臟 자

체만의 疾病에서 血清 GGTP値가 상승되지 않는다는 사실은 앞으로 그 기전에 대한 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

앞의 모든 결과를 종합해 보면, 血清 GGTP値는總膽管閉鎖群에서는 현저하게 증가되는 데 반해, 肝細胞損傷群, 脾管結紮群 및 脾實質損傷群에서의 변화는 유의성이 인정되지 않았다. Noonan과 Meyer<sup>32)</sup>는 개에서 血漿 GGTP値의 측정은 肝臟疾病의 감별진단에 보조적으로 이용될 수 있다고 하였고, Shull과 Hornbuckle<sup>46)</sup>은 膽管疾病에서 血漿 GGTP値가 급증하므로 진단에 보조적으로 이용될 수 있지만 개의 脾臟에는 상당량의 GGTP가 존재하고 있으므로 脾臟疾患에서도 血清 GGTP値는 증가될 수 있을 것이라고 시사하였다. 그러나 이 실험을 통하여 肝細胞損傷 및 脾臟炎에서는 血清 GGTP値가 거의 변화하지 않고, 膽管이閉鎖되는 경우에는 血清 GGTP値가 현저하게 증가되었으므로, 血清 GGTP値는 膽管係疾病의 진단에 이용될 수 있으며, 특히 SGPT:GGTP비를 구하는 것은 肝臟疾患의 감별진단에 의의가 있다고 믿어진다.

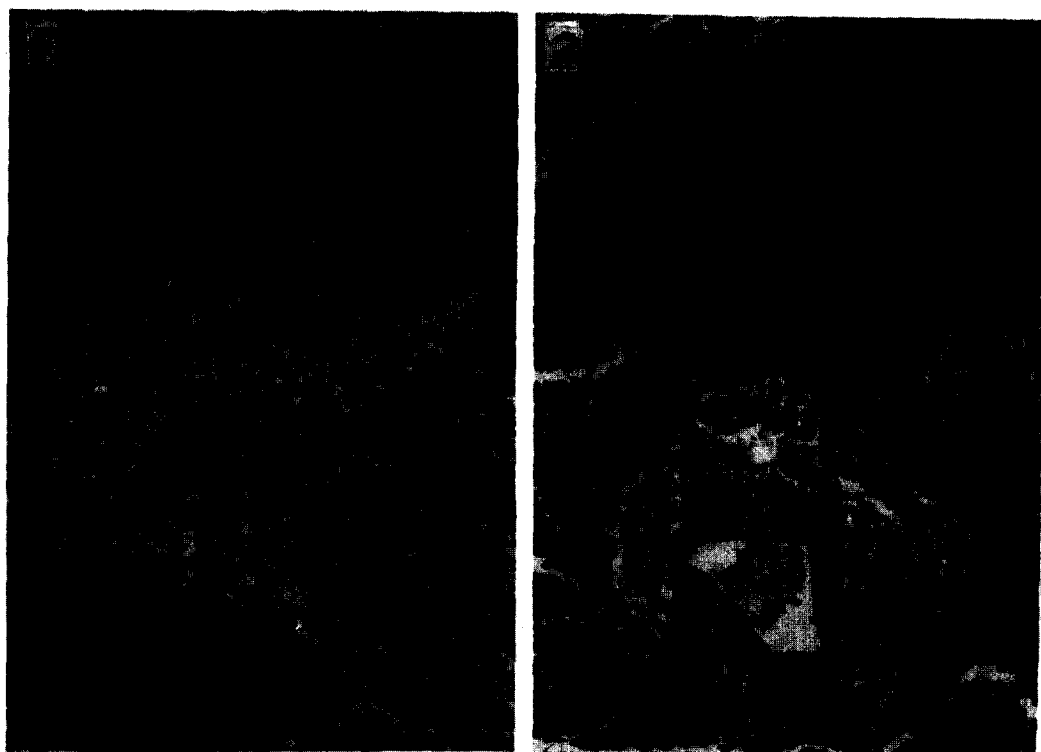
## 結 論

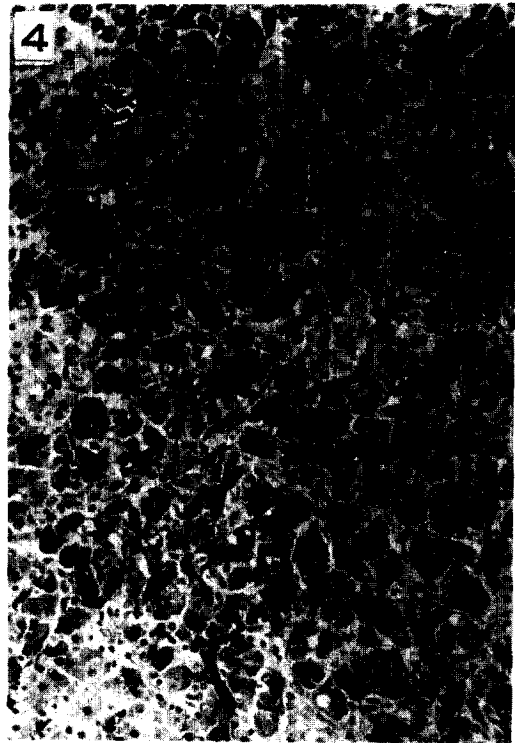
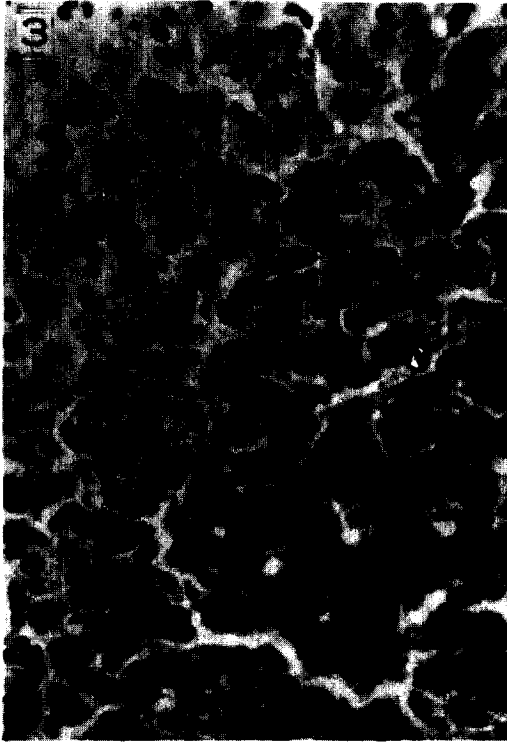
血清 GGTP의 진단적 의의를 알아보기 위하여, 개 14마리를 대상으로 肝細胞損傷, 總膽管閉鎖, 脾管結紮 및 脾實質損傷을 일으켜 21일간 임상증상, 白血球像 및 GGTP를 위시한 각종 血清化學値를 측정하여 조사하였다.

1. 肝細胞損傷群에서 血清 GGTP値는 6.0~14.6IU/L로서 유의성있는 변화는 없었다.
2. 總膽管閉鎖群에서 血清 GGTP値는 처리 후 1일부터 증가하여 ( $P < 0.01$ ), 12일에 최고치 342.7IU/L에 달하였다가 서서히 감소하였다.
3. 脾管結紮群과 脾實質損傷群에서 血清 GGTP値는 3.8~7.6IU/L로서 유의성이 인정되지 않았다.
4. SGPT:GGTP비는 肝臟疾病의 감별진단에 의의가 있었다.

### Legends for figures

- Fig. 1.** The liver lesion on the 21st day after the administration of carbon tetrachloride. The liver cells show cytoplasmic vacuolation, while the interlobular connective tissues are proliferated. hematoxylin and eosin(H.E.) stain,  $\times 33$ .
- Fig. 2.** The liver lesion of the dog on the 21st day after the common bile duct was ligated surgically. The bile duct in portal triad is distinctly dilated by bile stasis and newly formed bile ducts are shown. H.E. stain,  $\times 25$ .
- Fig. 3.** Higher magnification of Fig. 3 shows phagocytosis of bile pigment by Kupffer cells and bile stasis in the bile canaliculi, H.E. stain,  $\times 132$ .
- Fig. 4.** The lesion of the pancreas on the 21st day after the pancreatic ducts were ligated surgically. The pancreatic acinar cells are dissociated and atrophic. H.E. stain,  $\times 66$ .
- Fig. 5.** The lesion of the pancreas on the 21st day after the parenchyma of the pancreas was injected with chloroform. The extensive lobular necrosis and fat nesrosis in the interlobular septa are shown in the lesion. H.E. stain,  $\times 13$ .
- Fig. 6.** Another lesion of the pancreas treated with chloroform shows extensive fibrosis around the atrophic lobules. H.E. stain,  $\times 33$ .







### 参 考 文 献

1. Albert, Z., Orlowski, M. and Szewczuk, A.: Histochemical and biochemical investigations of gamma-glutamyl transpeptidase in the tissue of man and laboratory rodents. *Acta Histochem. Bd.*(1964) 18:78.
2. Albert, P.Z., Orlowski, M. and Szewczuk, A.: Histochemical demonstration of gamma-glutamyl transpeptidase. *Nature.*(1961) 191:767.
3. Anderson, N.V. and Strafuss, A.C.: Pancreatic disease in dogs and cats. *J.A.V.M.A.*(1971) 159:885.
4. Anderson, P.H., Berrett, S., Brush, P.J., Hebert, C.N., Parfitt, J.W. and Patterson, D.S.P.: Biochemical indicators of liver injury in calves with experimental fascioliasis. *Vet. Rec.*(1977) 100:43.
5. Aronsen, K.F., Hanson, A. and Nosslin, B.: The value of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in differentiating viral hepatitis from obstructive jaundice. *Acta. Chir. Scand.*(1965) 130:92.
6. Bass, V.D., Hoffman, W.E. and Dorner, J.L.: Effects of experimentally induced pancreatitis and hepatic necrosis on lipids. *Am. J. Vet. Res.*(1976) 37:1355.
7. Betro, M.G., Oon, R.C.S. and Edwards, J. B.: Gamma-glutamyl transpeptidase in diseases of the liver and bone. *Am. J. Clin. Pathol.*(1973) 60:672.
8. Binkley, F. and Nakamura, K.: Metabolism of glutathion hydrolysis by tissues of the rat. *J. Biol. Chem.*(1948) 173:411.
9. Braun, J.P., Rico, A.G. and Benard, P.: Tissue and blood distribution of gamma-glutamyl transpeptidase in the lamb and in the ewe. *Res. Vet. Sci.*(1978) 25:37.
10. Brobst, D., Ferguson, A.B. and Catter, J. M.: Evaluation of serum amylase and lipase activity in experimentally induced pancreatitis in the dog, *J.A.V.M.A.*(1970) 157:1697.
11. Brohult, J., Fridell, E. and Sundbald, L.: Studies on alkaline phosphatase isoenzymes. Relation  $\gamma$ -glutamyltransferase and lactate dehydrogenase isoenzymes. *Clin. Chim. Acta.*(1977) 76:205.
12. Cornelius, C.E.: Biochemical Evaluation of Hepatic Function in Dogs. *J.A.A.H.A.*(1979) 15:259.
13. Conelius, C.E., Bishop, P., Switzer, J. and Rhode, E.A.: Serum and tissue transaminase activities in domestic animals. *Cornell Vet.*(1959) 49:116.
14. Finco, D.R. and Stevens, J.B.: Clinical significance of serum amylase activity of the dog. *J.A.V.M.A.*(1969) 155:1686.
15. Gage, E.D. and Anderson, N.V.: Acute pancreatitis in the dog. *Anim. Hosp.*(1967) 3:151.
16. Glenner, G.G. and Folk, J.E.: Histochemical localization of an enzyme having the characteristics of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. *J. Histochem. Cytochem.*(1961) 9:624.
17. Goldberg, J.A., Friedman, O.M., Pineda, E. P., Smith, E.E., Chatterji, R., Stein, E.H. and Rutenburg, A.M.: The colorimetric determination of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase with a synthetic substrate. *Arch. Biochem. Biophys.*(1960) 91:61.
18. Greve, T., Dayton, A.D. and Anderson, N.V.: Acute pancreatitis with coexistent diabetes mellitus: An experimental study in the dog. *Am. J. Vet. Res.*(1973) 34:939.
19. Hanes, C.S. and Hird, F.J.R.: Enzymic transpeptidation reactions involving  $\gamma$ -glutamyl-peptides and  $\alpha$ -amino-acyl peptides. *Biochem. J.*(1952) 51:25.
20. Hanes, C.S., Hird, F.J.R. and Isherwood, F. A.: Synthesis of peptide in enzymic reactions involving glutathion. *Nature.*(1950) 166:288.
21. Hill, F.W.G.: Pancreatic disorders of dogs. *Vet. Annual*(1978) 18:198.
22. Keane, P.M., Garcia, L., Gupta, R.N. and Walker, W.H.C.: Gamma-glutamyl transpeptidase in liver disorders. *Clin. Biochem.*(1973)
23. Kim, N.K., Yasmineh, W.G., Freier, E.F., Goldman, A.I. and Theologides, A.: Value of alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase,  $\gamma$ -glutamyltransferase and glutamate dehydrogenase activity measurements(single and combined)

- in serum in diagnosis of metastasis to the liver. *Clin. Chem.* (1977) 23 : 2034.
24. Konttinen, A., Mupli, V. and Salmenkivi, K. : The diagnosis of hepatobiliary diseases by serum analysis. *Acta. Med. Scand.* (1971) 189 : 519.
  25. Loeb, A.F. and Edge, L.I. : A method for the determination of serum amylase in the dog. *Am. J. Vet. Res.* (1962) 23 : 1117.
  26. Lum, G. and Gambino, S.R. : Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas or bone, *Clin. Chem.* (1972) 18 : 356.
  27. Mia, A.S., Koger, H.D. and Tierney, M.M. : Rapid turbidimetric determination of serum pancreatic lipase in the dog. : *Am. J. Vet. Res.* (1978) 39 : 317.
  28. Mia, A.S., Koger, H.D. and Tierney, M.M. : Serum values of amylase and pancreatic lipase in healthy mature dogs and dogs with experimental pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.* (1978) 39 : 965.
  29. Naftalin, L., Sexton, M., Whitaker, J.F. and Tracey, D. : A routine procedure for estimating serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity. *Clin. Chem. Acta.* (1969) 26 : 193.
  30. Naftalin, L., Child, V.J. and Morley, D.A. : Observations of the site of origin of serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. *Clin. Chem. Acta.* (1969) 26 : 297.
  31. Nielsen, S.W. : Experimental and naturally occurring pancreatitis in the dog. *Lab. Invest.* (1979) 40 : 275.
  32. Noonan, N.E. and Meyer, D.J. : Use of plasma arginase and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase as specific indicators of hepatocellular or hepatobiliary disease in the dog. *Am. J. Vet. Res.* (1979) 40 : 942.
  33. Orłowski, M. : The role of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in the internal diseases clinic. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (1963) 11 : 1.
  34. Pearson, E.G. and Graig, A.M. : The diagnosis of liver in equine and food animals. *Mod. Vet. Pract.*, (1980) 62 : 233.
  35. Perman, V. and Stevens, J.B. : Clinical evaluation of the acinar pancreatitis of the dog. *J. A. V. M. A.* (1969) 155 : 2053.
  36. Reynolds, E.S. : Liver parenchymal cell injury. I. Initial alterations of the cell following poisoning with carbon tetrachloride. *J. Cell Biol.* (1963) 19 : 139.
  37. Rich, L.J. and Spano, J.S. : Biochemical profiles in small animals. *J. A. A. H. A.* (1974) 10 : 349.
  38. Rico, A.G., Braun, J.P. and Benard, P. : Tissue and blood gamma-glutamyl transferase distribution in the pig. *Res. Vet. Sci.* (1977) 23 : 395.
  39. Rico, A.G., Braun, J.P., El Hassan, A.A. and Cazieux, A. : Tissue distribution and blood levels of gammaglutamyl transferase in the horse. *Equine Vet. J.* (1977) 9 : 100.
  40. Rico, A.G., Braun, J.P., Benard, P. and Thouvenot, J.P. : Blood and tissue distribution of gamma-glutamyl transferase in the cow. *J. Dairy Sci.* (1977) 60 : 1283.
  41. Rightti, A.B. and Kaplan, M.M. : Disparate responses of serum and hepatic alkaline phosphatase and 5' nucleotidase to bile duct obstruction in the rat. *Gastroenterology* (1972) 62 : 1034.
  42. Rosalki, S.B., Ram, D., Lehmann, D. and Prentice, M. : Determination of serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity and its clinical applications. *Ann. Clin. Biochem.* (1970) 7 : 143.
  43. Rosalki, S.B. : Gamma-glutamyl transpeptidase. *Adv. Clin. Chem.* (1975) 17 : 53.
  44. Rutenburg, A.M., Goldberg, J.A. and Pineda, E.P. : Serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in hepatobiliary pancreatic disease. *Gastroenterology* (1963) 45 : 43.
  45. Shaw, F.D. : The effect of mercuric chloride intoxication on urinary  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase excretion in the sheep. *Res. Vet. Sci.* (1976) 20 : 226.
  46. Shull, R.M. and Hornbuckle, W. : Diagnostic use of serum  $\gamma$ -glutamyltransferase in canine liver disease. *Am. J. Vet. Res.* (1979) 40 : 1321.
  47. Shaw, L.M. and Newman, D.A. : Hydrolysis

- of glutathione by human liver  $\gamma$ -glutamyltransferase. *Clin. Chem.* (1979) 25 : 75.
48. Stickle, J.E., Carlton, W.W. and Boon, G.D.: Isoamylase in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.* (1980) 41 : 506.
49. Strombeck, D.R.: Small animal gastroenterology, 1st ed., 499, Stonegate Pub. (1979) Davis.
50. Szewczuk, A.: A soluble form of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in human tissue. *Clin. Chem. Acta.* (1966) 14 : 608.
51. Szczeklik, E., Lukasik, S., Orłowski, M. and Swiderska, T.: Enzymatic tests in the differential diagnosis of pancreas and biliary tract diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (1965) 13 : 573.
52. Szewczuk, A. and Orłowski, M.: The use of a (N-r-DL-glutamyl)-aminonitrile for the colorimetric determination of a specific peptidase in blood serum. *Clin. Chem. Acta.* (1960) 5 : 680.
53. Szczeklik, E., Orłowski, M. and Szewczuk, A.: Serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology* (1961) 41 : 353.
54. Van Vleet, J.E. and Alberts, J.O.: Evaluation of liver function tests and liver biopsy in experimental carbon tetrachloride intoxication and extrahepatic bile duct obstruction in the dog. *Am. J. Vet. Res.* (1968) 29 : 2119.
55. Zein, M. and discombe, G.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. *Lancet* (1970) 2 : 748.

## **Changes of Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase Values in Experimentally Induced Toxic Hepatitis, Obstructive Jaundice and Pancreatitis in Dogs**

Won-Pyo Seung, D. V. M., Hee-In Choi, D. V. M., M. S., Ph. D.

*College of Veterinary Medicine, Seoul National University*

### **Abstract**

In order to assess the diagnostic aid of serum gammaglutamyl transpeptidase values in hepatitis, obstructive jaundice and pancreatitis, four groups of 14 health dogs were subjected to the gastric intubatin of  $\text{CCl}_4$  (1.5ml/kg of body weight), the ligation of common bile duct, the ligation of pancreatic ducts and the injection of chloroform (0.2ml/kg of body weight) in the parenchyma of the pancreas.

Some serum enzymes serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT), total bilirubin, amylase and lipase known to be indicative of hepatic and pancreatic diseases were monitored. In comparison of these enzymes, gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) values were determined in these dogs before and after the experimental procedures. The results were summarized as follows:

1. In  $\text{CCl}_4$  intoxication group, there were no significant changes in serum GGTP activities (mean: 6.0 ~ 14.6 IU/L).
2. In bile duct ligation group, serum GGTP activities showed marked increases, beginning at postsurgical day 1 and rose the highest mean value (342.7 IU/L) on day 12. Then the activities never approached to the base-line values.
3. After the ligation of pancreatic ducts and the injection of chloroform in the pancreas, serum GGTP activities did not rise throughout the experiment.
4. SGPT : GGTP ratio did not increase in bile duct ligation group, but increase markedly in  $\text{ccl}_4$  intoxication group.
5. The results indicated that serum GGTP values or SGPT : GGTP ratio could provide valuable indicators for differential diagnosis between hepatobiliary obstruction and hepatocellular disease.