〔報　文〕

KOR. J. ENVIRON. TOXICOL.
Vol. 4, Nos. 3~4, 77~86 (1989)

랏트에 있어서 Vitamin A Acetate의 毒性에 미치는 α-Tocopherol의 影響

安榮根・金聖五*・吳然俊・朴榮吉

圓光大學校 藥學大學・*東新實業專門大學

Influences of α-Tocopherol on the Toxicity of Vitamin A Acetate in Rats

Young Keun Ahn, Sung Oh Kim, Yeun Zoon Oh and Young Gil Park

College of pharmacy, Won Kwang University
**Dongsin Vocational Junior College*

ABSTRACT

Influences of α-tocopherol on the toxicity of vitamin A acetate in male rats were studied. The obtained results are as follows;

1) The administration of vitamin A acetate 500,000 IU/Kg i.p. twice at 3 days interval decreased the liver weight/body weight and increased the spleen weight/body weight, and increased activities of SGOT and alkaline phosphatase, and also increased BUN and creatinine.

2) α-Tocopherol administered together with vitamin A acetate as given as the above 1) poteniated the increase of SGOT activity caused by vitamin A acetate and reduced the increase of alkaline phosphatase activity and creatinine which were caused by vitamin A acetate.

3) The administration of vitamin A acetate 500,000 IU/Kg i.p. twice a week for 4 weeks showed remarkable decrease of body weight gain and the effect of it was larger in later stage than in early. It increased significantly liver weight/body weight and further increased the activities of SGOT, SGPT and alkaline phosphatase, and showed no influnence on BUN and creatinine.

4) α-Tocopherol administered together with vitamin A acetate as given as the above 3) reduced the decrease of body weight gain caused by vitamin A acetate, and potentiated remarkably the increased activities of SGOT and alkaline phosphatase which were caused by vitamin A acetate.

緖 論

Vitamin A는 β-ionone核 및 共軛二重結合을 갖고있는 高級알콜로서 常溫에서 oil 상태이며, 光線이나 酸素에 不安定하며 공기중에서 酸化하여 固體狀態로 變한다. Vitamin A는 動物의 成長促進 및 視力을 보호하는 作用, 피부와 점막組織을 보유하는 作用等이 있으나 결핍 내지 過量投與時는 副作用 및 毒性을 나타낸다. 特히 過量投與로 나타나는 증상을 hypervitaminosis A라 하며, 최초로 북극탐험가들이 vitamin A를 많이 함유한 북극곰의 肝을 먹음으로 頭痛, 설사 및 현기증등이 있음이 報告되었다[1]. 急性 vitamin A 中毒으로 현기증, 피로, 신경예민, 졸음, 심한 구토 및 시신경유두부종(Papilledema) 等이 있으며, 慢性中毒으로는 신경예민, 구토, 식욕감퇴, 두통, 피부건조, 소양, 落屑, 홍반, 피로, 관절통, 근육통, 脫毛, 시신경유두부종, 안구진탕증, 齒肉炎, 口裂溝 및 임파결절비대等이 있다[2].

Vitamin A는 胃腸管에서 쉽게 吸收된다. Vitamin A는 90%이상이 retinol ester 형태로 小腸에서 加水分解되어 흡수된후 retinyl palmitat 형태로 간장의 지방구에 저장된다[3].

저장된 vitamin A는 加水分解되어 주로 α_1-globulin과 結合하여 순환되며(retinol-binding protein) target organ에 도착하여 globulin과 떨어져서 細胞안으로 移動되며, 다시 細胞안에서 specific protein과 결합한다(cellular retinol-binding protein)[5]. 心臟과 골격근을 제외한 모든 기관은 이 specific protein이 함유되어 있다. 한편 retinol은 주로 肝臟內에서 retinal을 경유하여 retinoic acid로 酸化되어서 glucuronide로 抱合되거나 기타 水溶性인 대사산물로 대사되어 尿나 bile duct를 통해 대변으로 배설된다[6].

Muenter等은 vitamin A를 過量 長期投與時 肝細胞장애, portal fibrosis와 肝硬化等 그리고 alkaline phosphatast活性의 增加를 報告했으며[7], Russell等은 vitamin A를 過量 長期 投與하였을때 portal hypertension과 腹水, 肝臟 및 脾臟의 肥大 그리고 perisinusoidal lipocyte 및 sinusoidal congestion, central vein의 경화等을 報告한 바 있다[8]. Leelaprute等은 bone lesion과 장기의 calcification[9]을, Hruban等은 심한 perisinusoidal fibrosis, central vein의 경화, 脂肪축적세포인 Ito 세포의 팽윤으로 因한 Disse space의 감소等을 報告했다[10]. 또한 Bernhardt等은 임신부에 있어서 vitamin A 과량투여로 因해서 신생아의 선천성 신장장애를 야기하였음을 報告하였다[11].

한편 Cawthorne等은 rat에 vitamin A와 vitamin E를 飼料에 첨가하여 사육, 상호작용을 검토한 結果 vitamin E는 vitamin A의 대사나 rat의 成長에 영향을 주지 않으며 抗酸化劑와 被酸化物로서의 상호관계는 볼 수 없다 하였으나[12], Jenkins等은 rat에서 多量의 vitamin E가 vitamin A의 毒性에 미치는 영향을 검토한 結果 혈장 단백질, 肝臟의 vitamin A농도, 脾臟 및 testes의 體重比等에서 相互作用을 나타낸다고 報告하였을뿐[13] vitamin A의 독성발현기전에 대해서는 아직까지 알려져 있지 않아, 저자는 vitamin A의 분자구조에 비교적 산화받기 쉬운 共軛二重結合이 있고, vitamin A가 肝臟에서 酸化를 받아 대사됨을 고려할때 β-ionone 핵의 측쇄二重結合이 酸化時에 과산화물의 生成이 예상되고 이 과산화물이 毒性발현과 關係가 있으리라 사료되어, 一次로 抗酸化劑인 tocopherol과 vitamin A를 병용투여하여 실험한 결과 몇가지 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗 動物

體重 150~170 g의 건강한 Sprague-Dawley rat 수컷 100마리를 10마리씩 10個群으로 나누어 室溫 20~25℃로 유지한 환경에서 市販配合飼料(第一飼料)로 사육하여 1週日間 적응시킨 후 實驗에 사용하였다.

2. 藥物 投與

Vitamin A acetate (E. Merck AG. Darmstadt, West Germany)와 α-tocopherol (Sigma Chemi-

cal Co., U.S.A.)을 구입하여 市販 olive oil에 溶解하여 各 實驗群에 Table I, II와 같이 藥物投與를 하였으며 要約하면 다음과 같다.

가) Vitamin A acetate와 α-Tocopherol의 急性投與

1個群 10마리씩 5個群으로하여 飼料와 tap water를 通해 물을 자유로히 섭취하게 하였다. 정상군은 olive oil 0.4 ml을, 對照群(C群)은 vitamin A actate를 500,000 I.U/kg의 量이 olive oil 0.4 ml에 溶解토록 조제한 용액 0.4 ml을, 그리고 B-1群, B-2群, B-3群에는 各各 vitamin A acetate 500,000 IU/kg과 α-tocopherol 5 mg/kg, vitamin A acetate 500,000 IU/kg과 α-tocopherol 15 mg/kg, vitamin A acetate 500,000 IU/kg과 α-tocopherol 50 mg/kg의 量이 olive oil 0.4 ml에 溶解하게 조제한 용액 0.4 ml을 實驗 3日前 1回 腹腔注射하였고 實驗당일 재차 1일 腹腔注射하였다.

나) Vitamin A acetate와 α-Tocopherol은 亞急性投與

1個群 10마리씩 5個群으로 하여 飼料와 tap water를 通해 물을 자유로히 섭취하게 하였다. 正常群에는 olive oil 0.4 ml을, 對照群(C群)에는 vitamin A acetate 500,000 IU/kg을, 그리고 D-1群, D-2群 및 D-3群에는 各各 vitamin A acetate 500,000 IU/kg과 α-tocopherol 5 mg/kg, vitamin A acetate 500,000 IU/kg과 α-tocoherol 15 mg/kg, vitamin A acetate 500,000 IU/kg 과 α-tocopherol 50 mg/kg을 上記 方法대로 週 2 回, 4 週間 腹腔注射하였다.

3. 生化學的 檢査

最終 藥物投與 6時間後에 pentotal sodium(中外製藥) 주사 0.25 ml을 腹腔注射하여 輕하게 마취시킨 후 고정대에 고정하여 頸靜脈으로부터 血液 3 ml

Table 1. Exposure Schedule-I

Groups*	No. of Rats	Treatment**	
		Vitamin A acetate	α-Tocopherol
Normal	10	—	—
C	10	500,000 IU/kg	—
B-1	10	500,000 IU/kg	5 mg/kg
B-2	10	500,000 IU/kg	15 mg/kg
B-3	10	500,000 IU/kg	50 mg/kg

*All groups were provided food and water ad libitum.

**Vitamin A acetate and α-tocopherol were administered i.p. twice 3 days before and again 6 hours before biochemical determination.

Table 2. Exposure Schedule-II

Groups*	No. of Rats	Treatment**	
		Vitamin A acetate	α-Tocopherol
Normal	10	—	—
C	10	500,000 IU/kg	—
D-1	10	500,000 IU/kg	5 mg/kg
D-2	10	500,000 IU/kg	15 mg/kg
D-3	10	500,000 IU/kg	5 mg/kg

*All groups were provided food and water ad libitum.

**Vitamin A acetate and α-tocopherol were administered i.p. twice a week for 4 weeks.

을 채취하여 30分間 정치한후 원심분리하여 血淸을 얻었다. 이 血淸으로부터 SGOT와 SGPT의 活性은 IFCC 方法[14]과 Bergmeyer等[15]의 變法에 依해 測定하였으며, alkaline phosphatase는 Bowers-NcComb 變法[16]에 依하여 測定하였다.

血淸中의 Blood urea nitrogen(BUN)은 Talke-Schubert法[17]에 依하여 測定하였고, creatinine은 Fabiny-Ertingshausen法[18]에 따라, cholestrol은 Trinder法[20]과 Allain法[19]의 혼합法으로 測定하였다. 吸光度는 Centrifichem® 500의 spectrophotometer를 使用하여 測定하였으며, 사용된 試藥은 Union Carbide Corporation, Medical Products Division, Clinical Diagnostics에서 구입한 것이다.

實 驗 結 果

1. Vitamin A와 α-Tocopherol은 急性投與時의 영향

가) 肝臟, 腎臟 및 脾臟의 體重比에 미치는 影響

Table 3은 vitamin A와 α-tocopherol을 急性投與하였을 경우 肝臟, 腎臟 및 脾臟의 體重에 대한 比를 나타냈다.

정상군의 肝臟對体重比가 3.99±0.44(mean±S.D)%인데 반해 vitamin A를 500,000 IU/kg 投與한 C群은 3.56±0.22%로 정상群에 比하여 有意性있게 감소하였으며 vitamin A 500,000 IU/kg과 α-tocopherol을 各各 5 mg/kg, 15 mg/kg, 50 mg/kg을 병용投與한 B-1群, B-2群 및 B-3群의 肝臟對體量比는 3.50±0.19%, 3.41±0.28%, 3.43±0.26%로 정상군에 비해서는 有意性이 있게 감소했다. 그러나 C群과 B-1群, B-2群 및 B-3群을 비교하였을때 통계학적인 유의성의 차이는 없었으나 약간 더 감소하는 경향을 보였다. 한편 腎臟對体重比는 크게 영향이 없었다.

그러나 정상군의 脾臟大體量比는 0.48±0.05%인데 반해 C群은 0.54±0.09%로 증가하였으나 有意性의 차이는 없었다. 그러나 B-1群, B-2群 및 B-3群은 各各 0.59±0.06%, 0.69±0.14%, 0.49±0.16%로 정상군에 비해 유의성이 있게 감소하였다. 그러나 C群과 비교했을 때 B-2群을 제외하고는 유의성의 차이는 없었다.

나) 肝臟의 生化學的 機能에 미치는 影響

Vitamin A와 α-tocopherol을 急性投與時 SGOT, SGPT 및 alkaline Phosphatase의 活性의 變化는 Table 4에 나타나 있다.

Vitamin A만을 投與한 C群은 정상군에 比해 SGOT와 alkaline phosphatase의 活性이 各各 118.0±23.2 unit/*l*, 129.2±33.5 unit/*l*로 통계학적으로 유의성있게 증가를 나타냈다. 반면 SGOT는 정상군이 35.0±3.4 unit/*l*인데 비해 증가를 나타냈으나 통계학적인 유의성은 없었다. Vitamin A와 α-tocopherol 5 mg/kg, 15 mg/kg, 50 mg/kg을 각각 병용투여한 B-1群, B-2群 및 B-3群은 정상군에 比해 SGOT와 alkaline phosphatase의 活性을 통계학적으로 유의성있게 증가시켰다.

한편 C群과 B-1群, B-2群 및 B-3群을 비교할 때

Table 3. Changes of liver weight/body weight ratios, kidney weight/body weight ratios and spleen weight/body weight ratios in acute exposed rats.

Groups	Liver w./Body w.(%)	Kidney w./Body w.(%)	Spleen w./Body w.(%)
Normal	3.99±0.34	0.42±0.08	0.48±0.05
C(10)	3.56±0.22*	0.39±0.06	0.54±0.09
B-1(10)	3.50±0.19**	0.38±0.03	0.59±0.06**
B-2(10)	3.41±0.28**	0.39±0.04	0.69±0.14**+
B-3(10)	3.43±0.26**	0.43±0.05	0.49±0.16

Values are the mean±S.D. Asterisk of* denotes the significance of the difference between each group and normal group, and asterisk of + denotes it between each group and C group. (*p<0.01, **p<0.001, +p<0.05)

Table 4. Effects of vitamin A acetate and α-tocopherol on biochemical items in acute exposed rats

Groups	SGOT (unit/*l*)	SGPT (unit/*l*)	Alkaline Phosphatase (unit/*l*)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Normal(10)	94.3±10.1	35.0±3.4	63.6±19.4	19.1±4.8	0.58±0.071
C (10)	118.0±23.2*	39.6±7.4	129.2±33.5**	26.4±5.9*	0.64±0.109
B-1(10)	122.4±18.0**	37.6±8.3	115.2±26.6**	22.0±4.2	0.51±0.039*++
B-2(10)	142.0±21.9**+	45.8±8.9*	117.0±25.0**	22.3±5.7	0.49±0.150++
B-3(10)	144.0±16.0**+	36.3±6.9	107.8±19.5**+	23.1±4.8	0.38±0.095**++

Values are the mean±S.D. Asterisk of *denotes the significances of the difference between each group and normal group, and asterisk of + denotes it between each group and C group.
(*p<0.01, **p<0.001, +p<0.05, ++p<0.01)

B-2群과 B-3群은 各各 142.0±21.9 unit/*l*, 144.0±16.0 unit/*l*로 통계학적 유의성이 있는 SGOT 活性의 증가를 보였으며, α-tocopherol의 양이 증가함에 따라 dose response가 일정하게 SGOT 活性을 증가시켰다.

또한 alkaline phosphatae活性의 경우 vitamin A만 투여한 C群인 129.2±33.5 unit/*l*에 비해 미약하나마 그 증가를 감소시켰으나 B-3群인 107.8±19.5 unit/*l*를 제외하고는 통계학적 유의성은 없었다. 한편 SGPT 活性의 경우 정상군이 35.0±3.4 unit/*l*인데 비해 C群에서는 39.6±7.4 unit/*l*로 다소 증가하였으나 유의성은 없었으며, B-1群, B-2群 및 B-3群에서도 各各 37.6±8.3 unit/*l*, 45.8±8.9 unit/*l*로 전반적으로 증가의 경향을 보였으나 B-2群을 除外하고는 유의성이 없었고 C群과 비교할 때 유의성은 전혀 없었다.

다) 臟臟의 生化學的 機能에 미치는 影響

Vitamin A와 α-tocopherol을 급성투여할 때 혈청중의 blood urea nitrogen(BUN)과 creatinine의 함량에 대한 변화도 Table 4에 나타나 있다.

BUN의 경우 C群은 정상군이 19.1±4.8 mg/dl인데 비해 유의성이 있는 증가를 보였으며 B-1群, B-2群 및 B-3群은 정상군에 비해 各各 22.0±4.2 mg/dl, 22.3±5.7 mg/dl, 23.1±4.8 mg/dl 증가를 보였으나 유의성은 없었다.

한편 creatinine의 경우 C群은 정상군인 0.58±0.07 mg/dl에 비해 0.64±0.109 mg/dl로 약간 증가했으나 유의성은 없었다. 그러나 B-1群, B-2群 및 B-3群은 C群에 比해 各各 0.51±0.039 mg/dl 0.49±0.150 mg/dl, 0.38±0.095 mg/dl로 통계학적으로 유의성있게 감소시켰으며, α-toopherol양이 증가함에 따라 dose-response가 일정하게 감소하였다.

2. Vitamin A와 α-Tocopherol의 亞急性 投與時의 影響

가) 體重의 변화에 미치는 영향

Vitamin A와 α-tocopherol을 4주동안 주2회 腹腔注射하여 투여하였을때의 체중의 변화는 Table 5와 Fig. 1에 나타나 있다.

정상군은 거의 일정하게 체중의 증가를 보였으며 4주동안 체중의 증가는 70.1±24.6 g이였다. 그러나 vitamin A만을 투여한 C群은 22.5±11.2 g으로 현저한 체중 증가의 억제를 보였다. 한편 vitamin A와 α-tocopherol을 병용투여한 D-1群, D-2群 및 D-3群의 체중증가는 26.3±10.5 g, 15.0±10.2 g, 12.7±5.4 g으로 정상군에 비해 현저한 체중증가의 억제를 보였으며 α-tocopheol의 양이 증가함에 따라 체중증가의 억제가 더 심하였다.

한편 투여 시작 8日, 16日, 28日째 계측한 체중이 변화를 보면 투여시작 8日 이후부터 체중이 완만하게 증가하거나 억제하는 경향을 보였으며 16日 이후부터는 정상군을 제외하고는 오히려 체중이 감소하였다. 이는 vitamin A의 체중에 대한 영향이 완만하게 나타내주고 있음을 보여준다.

Table 5. Changes in body weights of rats which vitamin A acetate and α-tocopherol were administered for 4 weeks.

Groups	0	8th days	16th days	28th days	Body w. gain
Normal	188.8±26.2	218.9±31.3	242.0±28.2	258.9±30.6	70.1±24.6
C (10)	179.2±28.1	205.6±23.6	216.5±16.0	207.7±26.5	22.5±11.2*
D-1(10)	178.4±17.2	198.1±12.8	208.3±15.3	204.7±11.1	26.3±10.5*
D-2(10)	183.3±16.5	205.2±24.6	198.8±21.2	198.3±23.3	15.0±10.2*
D-3(10)	163.8±23.6	185.0±24.8	185.6±20.7	176.5±26.8	12.7±5.4*+

C group was administered vitamin A acetate 500,000 IU/kg i.p. twice a week for 4 weeks. D-1, D-2 and D-3 groups were administered vitamin A acetate 500,000 IU/kg and α-tocopherol 5 mg/kg, 15 mg/kg, 50 mg/kg together i.p. twice a week for 4 weeks respectively.

Values are the mean±S.D. (*$p<0.001$, +$p<0.05$)

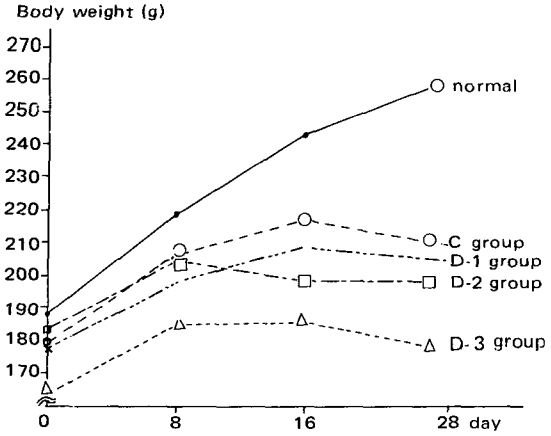

Fig. 1. Change in body weights of rats administered vitamin A acetate and α-tocopherol for 4 weeks.

나) 肝臟, 腎臟 및 脾臟의 體重比에 미치는 影響

Table 6은 vitamin A와 α-tocopheol을 4주동안 주 2 회 腹腔투여하였을때의 肝臟, 腎臟 및 脾臟의 체중에 대한 比를 나타냈다.

정상군의 肝臟對体重比가 4.02±0.40%인데 비해 vitamin A만을 투여한 C群은 4.81±0.66%로 유의성이 있게 증가하였으며 α-tocopherol을 병용투여한 D-1群, D-2群 및 D-3群은 各各 4.65±0.47%, 5.05±0.68%, 4.97±0.97%로 정상군에 비해 유의성이 있는 증가를 보였다. 그러나 C群과 D-1群, D-2群 및 D-3群을 비교할 때 유의성이 있는 차이는 없었다.

한편 腎臟對体重比는 각 群사이에 차이가 없었다. 그러나 脾臟對体重比는 C群은 정상군 01.04±0.03%인데 比해 0.52±0.14%로 유의성있게 增加하였으며, D-1群, D-2群 및 D-3群은 정상군에 비해 各各 0.50±0.05%, 0.053±0.12%, 0.62±0.14%로 유의성있게 增加하였다. C群과 D-1群, D-2群, D-3群과의 비교에서는 유의성은 없으나 증가하는 경향을 나타냈다.

다) 肝臟의 生化學的 機能에 미치는 影響

Vitamin A와 α-tocopherol을 주 2 회 4주동안 복강투여 하였을때의 SGOT, SGPT, alkaline phosphatase活性 및 혈청 cholesterol의 변화는 Table 7에 나타나 있다.

Vitamin A만을 투여한 C군은 정상군에 비해 혈중 cholesterol을 제외하고 SGPT, SGOT 및 alkaline phosphatase 활성을 모두 유의성이 있게 증가시켰다. 특히 SGOT와 alkaline phosphatase의 활성은 현저한 증가를 나타냈다. D-1群, D-2群 및 D-3群은 C群에 비해 SGOT活性을 D-3群에 제외하고는 통계학적인 유의성은 없으나 α-tocopherol의 양의 증가에 비례하여 dose-response가 일정하게 더 증가시켰다.

또한 alkaline phosphoatase活性의 경우 D-1群, D-2群 및 D-3群은 C群이 151.5±27.2 unit/*l*인데 비해 各各 177.6±19.3 unit/*l*, 205.3±30.4 unit/*l*, 307.0±49.8 unit/*l*로 유의성이 있는 현저한 증가를 나타냈으며 α-tocopherol양의 증가에 비례하여 더욱 증가되었다. 한편 cholesterol의 경우 정상

Table 6. Changes of body weight gain, liver weight/body weight ratios, kidney weight/body weight ratios and spleen weight/body weight ratios insubacute exposed rats.

Groups	Liver w./Body w.(%)	Kidney w./Body w.(%)	Spleen w./Body w.(%)
Normal(10)	4.02±0.49	0.44±0.09	0.41±0.03
C (10)	4.81±0.66**	0.43±0.02	0.52±0.14*
D-1(9)	4.65±0.47*	0.43±0.02	0.50±0.05***
D-2(10)	5.05±0.68**	0.41±0.04	0.53±0.12**
D-3(9)	4.97±0.97*	0.47±0.04	0.62±0.14***

Values are the mean±S.D. Asterisk of *denotes the significance of the difference between each group and normal group. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Table 7. Effects of vitamin A acetate and α-tocopherol on biochemical items in subacute exposed Rats

Groups	SGOT (unit/l)	SGPT (unit/l)	Alkaline phosphatase (unit/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Cholestrol (mg/dl)
Normal(10)	71.7±18.1	253.3± 7.5	97.7±14.7	16.2±3.4	0.71±0.087	44.0±8.36
C (10)	137.3±28.2***	56.3±14.0***	151.5±27.2***	18.3±4.3	0.70±0.106	47.3±7.37
D-1(10)	145.4±31.4***	46.2±11.3***	177.6±19.3***+	16.9±3.3	0.75±0.056	41.8±8.86
D-2(10)	154.5±23.2***	55.5±13.9***	205.3±30.4***++	21.5±4.7**	0.80±0.063*	39.0±4.29
D-3(10)	190.0±28.0***+	64.8±16.9***	307.0±49.8***++	20.9±4.4*	0.72±0.052	45.0±4.58

Values are the mean±S.D. Asterisk of *denotes the significance of the difference between each group and normal group, and asterick+denotes it between each group and C group.
(*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, +p<0.01, ++p<0.001)

군과 各 群사이에 유의성이 있는 변화는 전혀 없었다.

라) 腎臟의 生化學的 機能에 미치는 影響

Virtamin A와 α-tocopherol을 주 2 회 4주동안 복강투여 하였을 때의 혈청중의 BUN과 creatinine의 함량변화는 Table 7에 나타난 바와 같이 C群은 정상군의 16.2±3.4 mg/dl에 비해 18.3±4.3 mg/dl로 약간 증가를 보였으며 D-2群과의 D-3群은 21.5±4.7 mg/dl, 20.9±4.4 mg/dl로 정상군에 비해 증가를 보였다. 그러나 C群에 비교할 때 유의성은 없으나 증가하는 경향을 보였다. 한편 creatinine의 경우 정상군과 비교할때 큰 변화는 없었다.

考 察

Vitamin A의 毒性에 對한 硏究는 그동안 여러 硏究報告에 잘 나타나 있다. 本 實驗에서 vitamin A acetate만을 500,000 IU/kg로 週 2 回 4週間 투여한 結果 심한 體重增加의 억제를 나타냈으며, 肝臟對体重比와 腎臟對体重比의 增加를 보였다.

한편 vitamin A와 α-Tocopherol을 併用投與한 實驗에서는 α-tocopherol量의 증가에 따라 體重增加의 억제폭이 커졌다. 이는 century 等의 實驗에서 α-tocoherol이 rat의 體重增加에 영향을 주지 않는다고 보고되었고[21], 또한 Jenkins等의 實驗에서 飼料에 vitamin A와 α-tocopherol을 첨가하여 8週間 飼育한 결과 α-tocopherol은 vitamin A에 의한 체중증가의 감소를 억제하여 주는 것으로 보고되고 있는바[13] 이와 같이 사실은 本 實驗結果와는 상치된 結果를 보여주고 있다.

本 實驗에서 肝臟對体重比와 脾臟對体重比는 vitamin A에 의하여 增加되었으며 vitamin A와 α-tocopherol을 併用投與함으로 그 比가 약간 더 增

加하는 경향을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다. 이 結果는 Jenkins等의 實驗結果[13]와 同一하였다. 즉 vitamin A에 의하여 肝臟과 脾臟의 體重對比가 增加하였으나, 이 增加는 α-tocopherol과 vitamin A를 併用投與하였을 경우 크게 영향을 받지 않은 것으로 나타났다.

한편 SGOT와 alkaline phosphatase活性의 경우 vitamin A에 의하여 확실히 增加되었고, vitamin A와 α-tocopherol을 併用投與함으로써 alkaline phosphatase活性은 vitamin A 단독투여보다 有意性있는 增加를 보였으며, SGOT活性도 α-tocopherol 50 mg/kg의 投與時에는 有意性있는 增加를 보였다. 또한 5 mg/kg, 15 mg/kg의 α-tocopherol 投與時에는 有意性은 없었으나 量의 增加에 따라 SGOT 活性은 增加하였다. 이는 α-tocopherol이 vitamin A에 의한 SGOT 및 alkaline phosphatase 活性의 增加를 더욱 강화시키는 것으로 思料된다.

그러나 SGPT活性, BUN値, creatinine値 및 血中 cholesterol値에 대한 vitamin A의 영향에 대해서는 α-tocopherol이 거의 영향을 주지 않는 것을 思料된다.

그리고 本 實驗에서 vitamin A만을 3日간격으로 2回 投與試驗한 경우 肝臟對体重比가 감소되었고 脾臟對体重比는 증가되었다. 그러나 vitamin A와 α-tocoherol을 3日간격으로 2回 投與한 경우에서는 α-tocopherol이 vitamin A에 의한 肝臟對体重比에 영향을 주지 못했으며, 脾臟對体重比에서도 α-tocopherol 15 mg/kg 投與群 以外에서는 거의 영향을 주지 못했다. 한편 SGOT 活性과 creatinine値 에 있어서 α-tocopherol과 vitamin A의 併用投與의 경우 α-tocopherol은 vitamin A에 의하여 야기된 SGOT 活性의 增加를 더욱 增加시켰으며, creatinine値의 增加를 억제시키는 것으로 나타났다.

그러나 creatinine値의 경우 本 實驗에서 BUN値에 대한 vitamin A의 영향이 α-tocopherol로 아무런 영향을 받지 않았음과 腎臟對体重比에 영향을 전혀 주지 않았다는 사실 그리고 Jenkins 等의 硏究에서도[13] 腎臟對体重比 및 BUN値에 대한 vitamin A의 영향이 α-tocopherol로 크게 변화되지 않았음을 考慮할 때, 本 實驗의 急性投與時 나타난 vitamin A의 creatinine値에 미치는 영향이 α-tocopherol에 依하여 抑制되고 있는 現象은 一時的인 것으로 추측된다. 허지만 임신부에 있어서 vitamin A의 과량투여로 因하여 신생아 선천성 신장장애를 유발시키는 例가 있다는 Bernhardt의 報告가 있음을 고려할 때[11] 이點에 대한 연구가 더욱 진행되어야 한다고 思料된다.

以上의 결과에서 α-tocopherol이 vitamin A의 작용에 대하여 영향을 미친 것으로는, SGOT 및 alkaline phsosphastase의 活性을 增加시켰으며 體重增加를 억제시킨 것을 지적할 수 있다.

Alkaline phosphatase 活性의 경우에 있어서 이는 통상 體內의 高活性組織인 肝, 毛細血管, 骨芽細胞, 腎近位細尿管, 小腸, 태반 및 乳腺등에 分布되어 있는데, 骨 질환이 있을때나 肝에서 bile acid의 배설장애가 있게되는 경우 特히 急上昇한다는 事實과 또한 vitamin A의 過量投與時 骨組織에 장애를 야기시킨다는 多數의 報告를 고려할 필요가 있다[22~25]. 한편 主로 肝臟에만 存在하는 SGPT 活性에 對해서는 크게 영향이 없고, 肝臟, 근육, 心臟 및 腎臟 등의 장애시 및 감염에 의한 單核細胞增加時에 증가하는 SGOT 活性의 증가에 영향을 주었다. 그러나 Muenter等[7]과 Russell等[8] Hruban等[10], Jacques等[26]의 報告에 의하면 vitamin A에 의해서 肝細胞의 necrosis 내지 손상이 야기되는 것으로 나타나기 때문에, 本 實驗에서 vitamin A에 기인한 SGOT 및 SGPT 活性의 增加는 肝臟장애에 기인하며, alkaline phosphatase 活性의 增加는 骨芽細胞의 장애 및 肝臟장애에 기인되는 것으로 思料된다.

以上의 vitamin A 作用에 대하여 α-tocopherol이 vitamin A의 毒性을 감소 내지 억제하기보다는 오히려 增加시키는 것으로 나타났다.

Lucy의 硏究에 依하면[27] α-tocopherol acetate가 과량의 vitamin A에 의한 RBC의 용해를 막아준다고 하였으며 Cox等은 retinyl acetate 3,000,

000 IU/kg의 양을 사료에 첨가 사육한 rat에 있어서의 體重減少를 α-tocopherol acetate의 0.05%사료 첨가로써 억제시킨다고 보고한바 있고[28], 한편 Maddock 等은 오히려 vitamin A에 의한 young rat의 testes 퇴화효과를 α-tocopherol이 강화한다고 보고하여[29] 서로 상반된 結果를 볼 수 있다. 그러나 vitamin A가 肝細胞內에서 酸化되는 과정중 peroxide가 形成되어 이로 因하여 毒性이 나타난다면 α-tocopherol이 이를 예방 내지 감소시킬 것으로 사료되어 本實驗을 시도하였던바 結果가 오히려 α-tocopherol에 依하여 Alkaline phosphatase 및 SGOT의 活性에 대한 vitamin A의 영향이 더욱 增大되는 것으로 보아, 이들에 대한 vitamin A의 영향은 peroxide가 아닌 vitamin A 및 대사산물에 기인하리라 思料되려 vitamin A의 영향에 대한 α-tocopherol의 작용은 Cawthorne等의 보고 즉 α-tocopherol은 vitamin A의 肝臟에 대한 축적용량의 增加를 갖어온다는 사실[12]과 Moore의 보고 즉 α-tocopherol이 vitamin A의 흡수를 증가시킨다는 사실等을 고려할때[30] α-tocopherol에 의한 흡수 및 축적에 기인하리라 思料된다.

結　　論

Rat에 있어서 vitamin A acetate의 毒性에 미치는 α-tocopherol의 영향을 실험한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Vitamin A acetate 500,000 IU/kg을 3日간격으로 2回 복강투여한 결과 肝臟對体重比는 감소하였으나 脾臟對体重比는 증가하는 경향을 보였다. 또한 SGOT와 alkaline phosphastase 活性은 증가하였으며, BUN値와 creatinine値도 增加하였다.

2) 위1)에서와 같이 vitamin A acetae를 투여하고 동시에 α-tocopherol을 병용투여한 경우 vitamin A acetate에 의한 SGOT 活性의 증가를 더욱 증가시켰으며, alkaline phosphatase 活性이 증가를 억제시키는 경향을 보였으며, creatinine値의 증가를 억제시켰다.

3) Vitamin A acetate를 500,000 IU/kg 주 2 회 4주간 복강투여한 결과, 현저한 체중증가의 억제를 보였으며 투여 초기에 비하여 후반에 체중증가의 억제가 현저하였다. 肝臟對体重比와 脾臟對体重比는 유의성 있게 증가하였으며, SGOT, SGPT 및 alkaline Phosphatase 活性은 현저한 증가를 나타냈으며, BUN과 creatinine値에는 크게 영향을 주지 못했다.

4) 위3)에서와 같이 vitamin A acetate를 투여하고 동시에 α-tocopherol을 병용투여한 경우에 vitamin A acetate에 의한 체중증가억제를 더욱 억제시키는 경향을 보였으며 vitamin A actate에 의한 SGOT와 alkaline phosphatase 活性을 더욱 增加시켰다.

REFERENCES

1. Ganong, W., Review of Medical Physiolgy. Lange, Califonia, **9,** 241 (1978)
2. Goodman, L.S. and A. Gilman, The Pharmacological basis of Therapeutic. Macmillan, New York, 6, 1583 (1980)
3. Ganguly, J., Absorption of vitamin A. *Am. J. Clin. Nutr.,* **22,** 923 (1969)
4. Glover, T., Jay, C. and White, G.H.; Distribution of retinol-binding protein in tissue. *Vitam. Horm.,* **32,** 215 (1974)
5. Bashor, M.M., Toft, D.O. and Chytil, F.; In vitro binding of retinol to rat tissue components. *Proc. Natl. Acad. Sci.,* **70,** 3483 (1973)
6. Rietz, P., Weiss, O. and Weber, F.; Metabolism of vitamin A and the determination of vitamin A status. *Vitm. Horm.,* **32,** 237 (1974)
7. Muenter, M.D., Perry, H.O. and Ludwig, J.; Chronic vitamin A intoxication in adults. *Am. J. Medicine,* **50,**, 129 (1971)
8. Russell, R.M., et al.; Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *New Engl. J. Med.,* **291,** 435 (1974)
9. Leelaprute, V., Bhamarapravati, N., Weera-

pradist, W.; Hypervitaminosis A in rats. *Arch. Pathol.*, **96,** 5 (1973)

10. Hruban, Z. et al; Ultrastructural changes in livesrs of two patients with hypervitaminosis A. *Am. J. Pathol.*, **76,** 458 (1974)
11. Bernhardt, I.B. and Dorsey, D.J.; Hypervitaminosis A and Congenital renal abnormalities in a human infant, *Obst. and Genec.*, **43,** 750 (1974)
12. Cawthorne, M.A., et al.; On the relationship between vitamin A and vitamin E in the rat. *Br. J. Nutr.*, **22,** 133 (1968)
13. Jenkins, M.Y. and G.V. Mitchell; Influence of excess vitamin E on vitamin A toxicity in rats. *J. Nutr.*, **105,** 1600 (1975)
14. Provisional recommendations on IFCC method for the measurement of catalytic concentrations of enzyme. *Clin. Chem.*, **23,** 887 (1977)
15. Bergmeyer, H.U., Scheibe, P., and Wahlefelt, A. W.; *Clin Chem.*, **24,** 58 (1978)
16. Bowers, Jr., G.N. and McComb, R.B.; Clin; Chem, **12,** 70 (1966)
17. Talke, H. and Schubert, G.E.; *Klin. Wchnschr.*, **43,** 174 (1965)
18. Fabiny, D.L. and Ertingshausen, G.; *Clin. Chem.*, **17,** 696 (1971)
19. Allain, C.C., et al.; *Clin. Chem.*, **20,** 470 (1974)
20. Trinder, P.; *Ann. Clin. Biochem.*, **6,** 24 (1969)
21. Century, B. and Horwitt, M.K.; *J. Nutr.*, **72,** 357 (1960)
22. Frame, B., et al.; Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. *Ann. Intern. Med.*, **80,** 44 (1974)
23. Ruby, L.K. Mital, M.A.; Skeletal deformities following chronic hypervitaminosis A. *J. of Bone and Joint Surg.*, **56,** 1283 (1974)
24. Khogalli, A.; Bone strength and alcium retention of pats in hypervitaminosis. A. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **51,** 120 (1966)
25. Love, A.M. and Vickers, T.H.; Hyperviataminosis A dysmelia in Yats. *Br. J. Exp. Path.*, **52,** 656 (1971)
26. Jacques, E.A., Buschmann, R. J. and Layden, T. J.; The histopathologic progression of vitamin A induced hepatic injury. *Gastroenterology,* **76,** 599 (1979)
27. Lucy, J. A. and Dingle, J. T.; Fat-soluble vitamins and biological membranes. *Nature,* **204,** 156 (1964)
28. Cox, R.P., Deuel, H.J., Ershoff, B.HI.; Potentiating effect of DPPD, bile salt and sulfasuxadine on hyperviatminosis A in the rat. *Exp. Med. Surg.*, **15,** 328 (1957)
29. Maddock, C.L., Cohen, J., Wolbach, S.E.; Effect of hypervitaminosis A on the testes of the rat. *Arch. Pathol.*, **56,** 333 (1953)
30. Moore, T.; The effect of vitamin E deficiency on the vitamin A reserves of the rat. *Biochem. J.*, **34,** 1321, (1940)