

한국흑염소에 있어서 사염화탄소와 1-naphthylisothiocyanate 투여시의 간기능 변화

任 正 滉 · 崔 熙 仁

서울대학교 獸醫科大學

서 론

약물에 의한 간장장애는 약물의 종류와 투여량에 따라 차이가 있으나 일반적으로 간세포의 괴사와 지질침착으로 나타난다^{23,24}). 이러한 예로는 사염화탄소, acetaminophen, chloroform, ethanol 등²⁵)이 보고되어 있는데 특히 사염화탄소에 대해서는 간세포손상의 유발기전을 위시하여 이에 따른 임상병리학적 변화에 관하여 많은 연구가 이루어져 왔다.

즉, 사염화탄소 투여시의 간장장애에 대한 연구보고를 살펴보면 Van Vleet와 Alberts³¹)는 개에서 간소엽 중심성괴사와 함께 간특이성 혈청 효소 활성도와 혈청 총빌리루빈 농도의 증가 및 BSP와 ICG배설시간의 지연이 관찰되었다고 하였으며, Harvey와 Hoe¹¹)는 양에서 혈청 콜레스테롤 농도와 효소활성도의 증가가 관찰되었다고 보고하였다. 그리고 Anderson 등²)과 李³²)는 송아지 및 한국흑염소에서 색소 배설시간의 지연 및 간특이성 혈청 효소 활성도의 증가가 관찰되었다고 하였다. 이들 연구를 종합해 볼때 사염화탄소의 투여시의 간장장애는 동물종간에 큰 차이가 없음을 알 수 있다.

한편 사람의 경우 arsphenamine¹⁰), methyltestosterone^{12,16}), norethandrolone²⁸), chlorpromazine¹²), chlorpropamide²⁷) 등의 약물이 투여되었을때 간세포 괴사의 뚜렷한 소견없이 간내성 담즙정체로 인한 황달증상이 발생된 증례가 보고되면서 이에 대한 관심이 높아지게 되었다. 그러나

이들 약물은 담즙정체를 일으키는 빈도가 매우 낮을 뿐 아니라 동물실험에서 재현성이 좋지 않기 때문에 간내성 담즙정체가 일어나는 기전의 규명을 위해서는 부적당하다는 것이 지적되었다^{1,24}). 이에 반해 살충제로 개발된 1-naphthylisothiocyanate(ANIT)는 간독성 발현율이 높고 투여량에 따라 일정한 결과를 얻을 수 있다는 것이 밝혀지면서 담즙정체의 발현기전을 연구하기 위한 모델로 사용되었다.

즉, Goldfarb 등⁸)과 Ungar 등³⁰)은 랫트에 ANIT를 투여했을때 담관의 염증 및 증식성 비대가 현저하게 나타났다고 하였으며, Gopinath와 Ford⁹)는 양과 송아지에서 담관의 변화는 오히려 미약하였고 간실질 세포의 손상과 아울러 혈청 총빌리루빈 농도의 급격한 증가가 관찰되었다고 하여 랫트^{8,30})의 경우와는 차이가 있었다. 더우기 Indacochea-Redmond와 Plaa¹³)는 다른 연구자들이 랫트^{8,30})와 양과 송아지⁹)에 투여했던 양보다 많은 양의 ANIT를 투여한 개에서 혈청 총빌리루빈 농도에는 변화가 없었고, 혈청 ALT 활성도의 증가만이 관찰되었다고 함으로써 간세포의 손상은 있었으나 담즙정체의 발생은 없었음을 간접적으로 시사하였다. 이상의 보문을 비교하여 볼때 ANIT는 동물종에 따라 간장에 미치는 영향에 차이가 있음을 알 수 있다.

이상에서 살펴본 바와 같이 사염화탄소와 ANIT 투여에 따른 간장장애에 대한 연구는 각종 동물에서 많이 이루어졌으나 한국흑염소를 대상으로 사염화탄소가 간장에 미치는 영향에

대한 연구는 많지 않은 실정이며 더우기 ANIT에 대해서는 전혀 언급한 바가 없었다.

이에 저자는 사염화탄소와 ANIT를 한국흑염소에 투여했을때 간장에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 BSP 반감기, 혈청 총빌리루빈 및 직접빌리루빈 농도, 혈청 SDH, AST 및 GGT 활성도의 경시적 변동을 조사함과 아울러 간의 병리조직학적 검사를 실시하였다.

재료 및 방법

공시동물: 임상적으로 건강하다고 인정되는 체중 10~12kg인 한국흑염소 8두를 사용하였다. 이들 동물은 albendazole로 3주 간격으로 2회 구충하고 6주간 예비사육한후 실험에 사용하였다.

공시약물: 실험에 사용한 투여약물은 사염화탄소(CCl₄, 關東化學)와 1-naphthylisothiocyanate(C₁₁H₇NS, Sigma Chemical Co.)이었다.

투여방법 및 용량: 공시동물을 두군으로 나누어 4두에는 체중 kg당 0.4ml의 사염화탄소를 동량의 유동파라핀과 혼합하여 좌측 견부를 통해 제1위내로 직접 주입하였고 다른 4두에는 체중 kg당 400mg의 ANIT를 3ml의 glycerine에 혼합하여 위관을 통해 투여하였다.

혈청 빌리루빈 농도 및 효소 활성도 측정: 가검혈청은 약물 투여직전과 투여후 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12일에 경정맥에서 채혈한후 원심분리하여 얻었다. 혈청 총빌리루빈 및 직접빌리루빈 농도의 측정은 Evelyn-Malloy법을 기준으로한 변법(榮研 Bilirubin 정량 Set)으로 실시하였으며 혈청 SDH, AST 및 GCT 활성도의 측정은 각각 Gerlach⁷⁾, Reitman-Frankel²⁶⁾(榮研 AST 정량 Set), Naftalin 등²¹⁾의 방법에 준하여 실시하였다.

Sulfobromophthalein(BSP) Clearance Test: BSP(Sigma Chemical Co.)를 5% 수용액으로 만들어 압멸균하였다. 혈액채취직후 체중 kg당 0.1ml의 BSP용액을 경정맥으로 주사한지 3분과 6분에 헤파린 처리된 주사기로 반대측 경정맥에서 채혈한후 즉시 원심분리하여 혈장을 얻었다. 혈장내 BSP의 흡광도 측정은 Center 등⁴⁾의 방법을 일부 변용하여 실시하였다. 즉, 혈장 0.5ml에 Alkaline buffer(pH 13.0; 9.1mM Na₂HPO₄,

9.3mM Na₃PO₄, 33mM p-toluenesulfonate) 3.5ml를 가한후 분광광도계(Shimadzu UV-100-01)로 파장 585nm에서 흡광도를 측정하였다. 여기에 Acid reagent(2M NaH₂PO₄) 0.3ml를 가하여 BSP를 탈색시킨후 재차 흡광도를 측정하여 맹검혈장의 대응으로 사용하였다. 반감기(T 1/2)는 이들 흡광도를 편대수 방안에 대입하여 소실곡선을 그린후 계산하였다.

간장의 병리조직학적 검사: 사염화탄소 투여군의 경우 투여 4일후와 ANIT 투여군의 경우 투여 2일후에 각각 2마리씩 임의선정하여 우측 제10늑간부에서 Vim-Silverman biopsy needle로 간생검을 실시하였다. 채취된 간조직은 5% 중성포르말린액에 고정하여 파라핀포매과정을 거쳐 H-E염색을 한후 광학현미경으로 관찰하였다.

통계처리: 각 검사항목의 투여전과 투여후 성적인 paired data에 대한 t-검정을 실시하여 비교하였다.

결과

사염화탄소와 ANIT를 한국흑염소에 투여한후 BSP 반감기, 혈청 빌리루빈 농도 및 혈청 효소 활성도의 경시적 변동 그리고 간의 병리조직학적 소견은 다음과 같다.

BSP 반감기: 사염화탄소 투여군의 경우 투여전 1.18 ± 0.19 (평균 \pm 표준편차)분에서 투여후 점차 증가하여 2일에 최대치인 2.88 ± 1.10 분에 달했다가 이후 점차 감소하였으나 12일에도 1.33 ± 0.12 분으로 투여전 수준에 미치지지는 못하였다. ANIT 투여군의 경우 BSP 반감기는 투여직후 급격히 증가하여 0.5일에 최대치인 4.28 ± 0.86 분에 달했다가 2일에는 1.57 ± 0.21 분으로 급격히 감소하였고 이후 완만하게 감소하여 3일에는 정상범위로 회복되었다(Fig. 1).

혈청 빌리루빈 농도: 혈청 총빌리루빈 농도는 사염화탄소 투여군의 경우 투여전 0.12 ± 0.03 mg/dl에서 투여후 1일에 최대치인 0.34 ± 0.14 mg/dl에 달한후 완만하게 감소하여 점차 정상범위로 회복되었으며 ANIT 투여군의 경우 투여후 급격히 증가하여 1일에 최대치인 7.37 ± 2.06 mg/dl에 달한후 3일에는 0.58 ± 0.22 mg/dl로 급격히 감소하였다

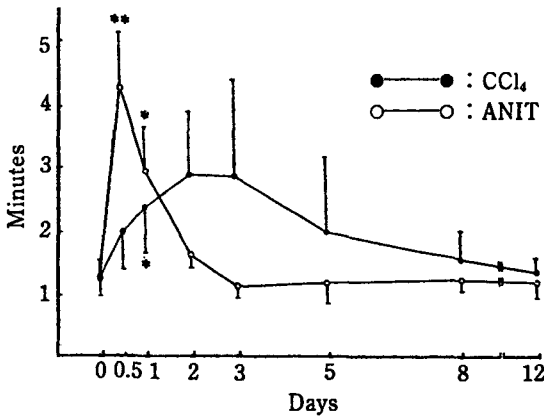


Fig. 1. Sequential changes of BSP T 1/2 in Korean black goats dosed with carbon tetrachloride(CCl_4 ; 0.4ml/kg of body weight) and 1-naphthylisothiocyanate(ANIT; 400 mg/kg of body weight). Vertical bar represents standard deviation. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

가 이후 완만하게 감소하여 12일에는 0.14 ± 0.03 mg/dl로서 정상범위로 회복되었다(Fig. 2).

혈청 직접빌리루빈 농도는 사염화탄소 투여군의 경우 투여전 0.06 ± 0.02 mg/dl에서 투여후 1일에 최대치인 0.25 ± 0.07 mg/dl에 달했다가 이후 점차 감소하여 정상범위로 회복되었다. ANIT 투여군의 경우 혈청 직접빌리루빈 농도는 투여후 급격히 증가하여 1일에 최대치인 5.93 ± 1.51 mg/dl에 달한후 3일까지는 급격히, 이후 완만하게 감소하여 점차 정상범위로 회복되었다(Fig. 3).

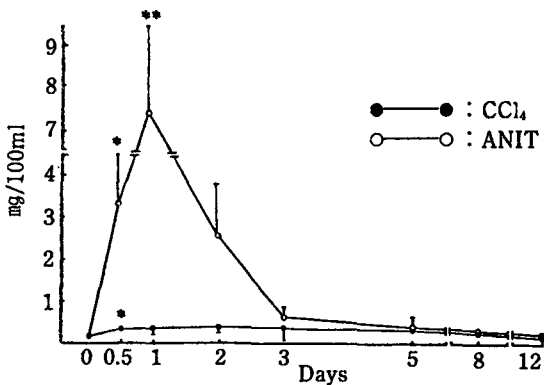


Fig. 2. Sequential changes of serum total bilirubin concentration in Korean black goats dosed with CCl_4 and ANIT.

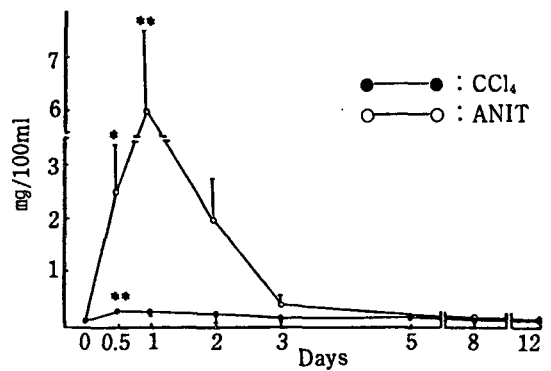


Fig. 3. Sequential changes of serum direct bilirubin concentration in Korean black goats dosed with CCl_4 and ANIT.

혈청 효소 활성도: 혈청 SDH활성도는 사염화탄소 투여군의 경우 투여전 25.5 ± 1.1 IU/L에서 투여후 급격히 증가하여 3일에 최대치인 560.1 ± 162.5 IU/L에 달한후 8일까지는 급격히, 이후 완만하게 감소하였으나 12일에도 43.2 ± 13.0 IU/L로 투여전 수준에 미치지지는 못하였다. ANIT 투여군의 경우 SDH 활성도는 실험 전기간을 통해 투여전 수준에 비해 유의적인 변화가 없었다(Fig. 4).

혈청 AST활성도는 사염화탄소 투여군의 경우 투여전 30.0 ± 3.3 IU/L에서 투여후 급격히 증가하여 1일에 최대치인 146.2 ± 59.3 IU/L에 달했다가 이후 완만하게 감소하여 12일에는 30.7 ± 6.3 IU/L로 정상범위로 회복되었다. 그러나 ANIT 투여군의 경우 AST 활성도는 실험 전기간을 통해 투

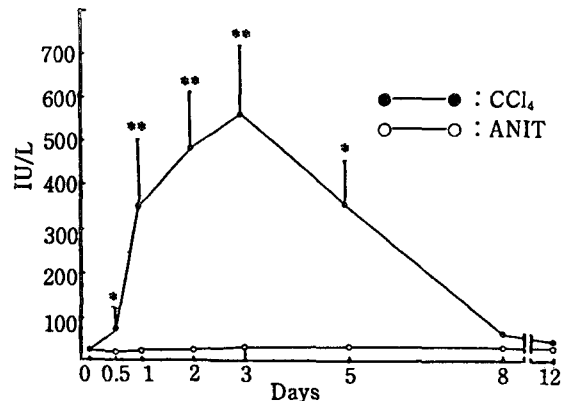


Fig. 4. Sequential changes of serum SDH activities in Korean black goats dosed with CCl_4 and ANIT.

고 찰

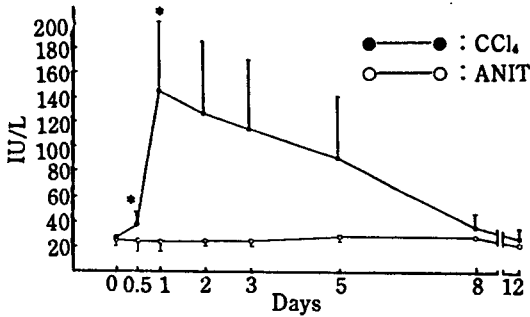


Fig. 5. Sequential changes of serum AST activities in Korean black goats dosed with CCl₄ and ANIT.

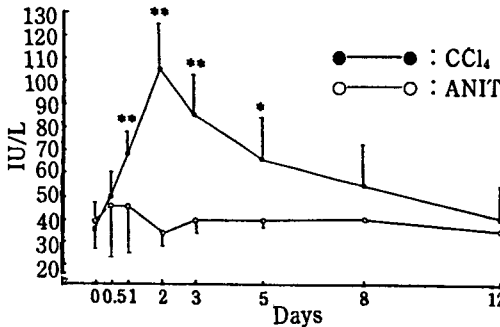


Fig. 6. Sequential changes of serum GGT activities in Korean black goats dosed with CCl₄ and ANIT.

여전 수준에 비해 유의적인 변화가 없었다(Fig. 5).

혈청 GGT활성도는 사염화탄소 투여군의 경우 투여전 33.7 ± 8.4 IU/L에서 투여후 급격히 증가하여 2일에 최대치인 105.4 ± 19.9 IU/L에 달했다가 이후 완만하게 감소하였으나 12일에도 40.8 ± 15.1 IU/L로 투여전 수준에는 미치지 못하였다. ANIT 투여군의 경우 GGT활성도는 실험 전기간을 통해 투여전 수준에 비해 유의적인 변화가 없었다(Fig. 6).

병리조직학적 소견: 사염화탄소 투여군에서는 간소엽 중심성 괴사와 간세포내 지질침착이 관찰되었고(Fig. 7, 8), ANIT투여군에서는 담관 상피세포의 증식성 비대를 관찰할 수 있었으나 간 실질조직의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 9, 10).

사염화탄소와 ANIT는 각각 간실질세포의 괴사와 담즙정체를 유발하는 약물의 모델로서 많은 연구가 이루어졌으며 이들의 작용기전에 대해서는 여러가지의 가능성이 제안되었다.

사염화탄소는 간세포의 내형질세포망과 미토콘드리아의 구조적 기능적 손상을 유발하고 ribosome내 효소활성의 저하와 단백질합성을 억제함으로써 간세포내 지질침착과 간세포괴사를 일으키는 것으로 알려져 있다.^{1,19,25)} 한편 담즙정체를 유발케하는 ANIT에 대한 초기의 연구는 담관의 염증 및 증식성 비대에 초점이 모아졌으나^{8,30)} 이후 ANIT가 간세포의 plasma membrane, 세포소기관, bile canaliculi 등에 영향을 미친다는 것이 밝혀졌으며²⁴⁾ 최근에는 간세포의 tight junction의 투과성을 증가시킨다는 새로운 사실이 밝혀짐으로써 투과성증가와 담즙정체의 관련 가능성이 제시되고 있다.^{14,15,17)}

일반적으로 간기능검사법은 간의 분비배설기능에 기초한 방법과 혈청 효소 활성도를 측정하는 방법 그리고 간의 대사능력을 측정하는 방법 등으로 크게 구별된다.⁵⁾ BSP와 빌리루빈은 간세포에서 glutathione과 중합된후 담즙으로 배설되는 물질로서 BSP 배설시험 및 혈청 빌리루빈 농도 측정은 간의 분비배설기능에 근거한 간기능검사법으로 사용되고 있다.^{5,18,20,29)}

사염화탄소 투여시의 BSP와 빌리루빈의 변동에 관한 보문을 살펴보면 Van Vleet와 Vlberts³¹⁾ Anderson 등²⁾은 개와 송아지에 각각 1ml/kg과 0.05~0.3ml/kg을 투여한후 1~4일에 BSP배설 지연 및 혈청 총빌리루빈 농도의 증가가 관찰되었다고 하였다.

본 실험의 경우 BSP 반감기 및 혈청 총빌리루빈 농도는 투여후 유의성 있게 증가하여 개³¹⁾와 송아지²⁾의 경우와는 유사한 경향을 나타내었으나 李³²⁾가 한국흑염소(0.3ml/kg)를 대상으로한 실험에서 혈청 총빌리루빈 농도에는 유의적인 변화가 없었다고 한 것과는 차이가 있었다. 본

실험에서 李³²⁾의 실험에서와 같은 종류의 실험 동물을 사용했음에도 불구하고 이러한 차이가 있었던 것은 투여용량이 李³²⁾의 경우보다 많았기 때문으로 사료된다.

ANIT를 투여했을때의 BSP배설시험과 혈청 총빌리루빈 농도에 관한 보문을 살펴보면 Goldfarb 등⁸⁾은 랫트(100mg/kg)에서 혈청 총빌리루빈 농도가 증가되었다고 하였으며, Becker와 Plaa⁹⁾ 그리고 Gopinath와 Ford⁹⁾는 마우스(80mg/kg) 및 양과 송아지(400~600mg/kg)에서 BSP의 배설지연과 혈청 총빌리루빈 농도의 증가가 관찰되었다고 보고하였다.

본 실험의 경우 BSP 반감기 및 혈청 총빌리루빈 농도는 ANIT투여후 급격히 증가하여 랫트⁸⁾, 마우스³⁾, 양과 송아지⁹⁾에서의 경우와 유사하였다. 그러나 Indacochea-Redmond와 Plaa¹³⁾가 랫트⁸⁾, 마우스³⁾의 경우보다는 약 10배, 양과 송아지⁹⁾의 경우보다는 약 2배량인 1,000mg/kg의 ANIT를 투여한 개에서 혈청 총빌리루빈 농도가 증가되지 않았다고 하여 담즙정체가 발생하지 않았음을 간접적으로 시사한 보고와는 상반된 양상을 나타내었다.

간기능을 평가하기 위한 방법중 간특이성 혈청 효소활성도 측정은 감염성 질병이나 화학물질 등에 의한 간손상의 여부를 알수 있는 민감한 지표로 사용되고 있다^{16,22)}.

사염화탄소 투여시의 혈청 효소 활성도변화에 대한 보문을 살펴보면 Anderson 등²⁾과 李³²⁾는 송아지 혹은 한국흑염소에서 혈청 SDH, AST 및 GGT활성도가 증가되었다고 하였고, Harvey와 Hoe¹¹⁾은 양에서 혈청 SDH활성도가 증가되었다고 보고하였다. 그리고 Van Vleet와 Alberts³¹⁾는 개에서 혈청 AST활성도가 증가되었다고 함으로써 이들 동물에서 혈청 SDH, AST 및 GGT활성도가 사염화탄소의 투여로 인한 간세포 손상을 예민하게 반영함을 시사한 바 있다.

본 실험의 경우 혈청 SDH, AST 및 GGT활성도는 사염화탄소 투여후 급격하게 증가하여 각각 3일, 1일, 2일에 최대치에 달한후 점차 감소하여 정상범위로 회복됨으로써 송아지²⁾, 양¹¹⁾, 개³¹⁾를 대상으로 한 연구결과와 유사하였다.

한편 Gopinath와 Ford⁹⁾는 양과 송아지에

400~600mg/kg의 ANIT를 투여했을때 2~3일제에 혈청 SDH 및 AST활성도가 증가되었다고 하였으며, Indacochea-Redmond와 Plaa¹³⁾도 개를 대상으로한 실험에서 AST활성도가 증가되었다고 하여 간세포의 손상이 있음을 제시한 바 있다.

그러나 본 실험의 경우 혈청 SDH, AST 및 GGT활성도는 실험 전기간을 통해 투여전 수준에 비해 유의적인 변화가 인정되지 않아 개¹³⁾, 양과 송아지⁹⁾의 경우와는 달리 간세포 손상이 없었던 것으로 믿어진다.

본 실험에서 간장의 현미경적 소견은 사염화탄소 투여군의 경우 간실질조직의 괴사소견과 함께 지질의 침착이 관찰되어 타 연구자의 보고^{125,31)}와 유사하였다. ANIT 투여군에서는 담관의 증식성비대를 관찰할 수 있었으나 간실질조직 손상의 소견은 인정되지 않았다. 이는 랫트^{8,30)}의 경우와는 유사하였으나 Gopinath와 Ford⁹⁾가 양과 송아지에서 간세포의 종창, 공포형성 및 염색성의 변화 등 세포손상의 증거가 두드러진 반면 담관상피의 비대는 미약하였다고한 연구결과와는 차이가 있었다.

이상을 종합해 볼 때 한국흑염소에서 사염화탄소 투여시에는 간실질조직의 손상으로 인한 BSP 배설시간의 지연, 혈청 총빌리루빈 농도 및 혈청 효소 활성도의 증가가 관찰되어 다른 동물종에서의 연구결과와 유사하였다. 한편 ANIT 투여시에는 담관상피의 증식성비대, BSP배설시간의 지연 및 혈청 총빌리루빈 농도의 증가가 관찰되었으나 병리조직학적 및 혈청효소학적 소견상으로는 간실질조직 손상의 증거가 관찰되지 않아 랫트^{8,30)}, 마우스³⁾, 양과 송아지 등⁹⁾ 동물종류에 따라 독성발현 양상에 차이가 있음을 알 수 있었다.

Krell 등¹⁷⁾은 ANIT에 의한 담즙정체가 간세포의 형태적, 효소학적 및 대사능력의 변화에 기인한 것이라기 보다는 기능적변화에 의한 것이며 간세포의 tight junction의 투과성의 증가가 담즙정체의 주된 요인이라고 주장하였다. 그리고 Jaeschke¹⁴⁾와 Kan과 Coleman¹⁵⁾도 ANIT투여시 간세포의 tight junction의 투과성 증가를 보고함으로써 Krell 등의 주장을 뒷받침하였다. 한편 Indacochea-Redmond와 Plaa¹³⁾는 ANIT에 의

한 간장장애는 ANIT 대사과정에서 생긴 대사물질에 의한 것이라고 주장하였으며 Kan과 Coleman¹⁵⁾은 mixed-function-oxidase inducer인 phenobarbitone 및 inhibitor인 SKF 525A로 전처치를 하면 ANIT의 독성이 증가되거나 감소한다고 함으로써 ANIT 대사물질이 독성에 관계함을 제시한 바 있다.

본 실험에서 ANIT 투여시 간실질조직의 손상 없이 BSP 배설지연과 혈청 총빌리루빈 농도의 증가가 관찰되었던 것이 간세포의 tight junction의 투과성 증가¹⁶⁾에 기인된 것인지 본 실험의 제한된 검사와 성적으로는 규명할 수 없었다. 그리고 본 실험에서 ANIT에 의한 독성발현양상이 다른 동물종에서와 차이가 있었던 것은 동물종에 따른 ANIT대사작용의 차이¹³⁾로 인한 것으로 추측되나 본 실험에서는 규명할 수가 없었으며 이에 관해서는 추후 연구되어야 할 과제로 사료된다. 본 실험은 ANIT의 투여용량을 한가지로 고정시킨 실험이었다. 따라서 ANIT의 투여용량을 달리했을 때의 독성발현양상과 아울러 담즙정체의 기전규명에 관해서는 앞으로 추구해 볼만한 가치있는 과제라고 사료된다.

결 론

한국흑염소에 사염화탄소(0.4ml/mg of body weight)와 ANIT(400mg/kg of body weight)를 투

여했을때 간장에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 몇가지 임상병리치를 경시적으로 관찰하고 간생검에 의한 병리조직학적인 변화를 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. BSP반감기와 혈청 총빌리루빈 농도는 사염화탄소 투여군의 경우 점차 증가하여 각각 2일과 1일에 최대치에 달하였고 이후 점차 감소하여 정상범위로 회복되었는데 ANIT 투여군의 경우는 급격히 증가하여 각각 0.5일과 1일에 최대치에 달했다가 이후 급격하게 감소하여 정상범위로 회복되었다.

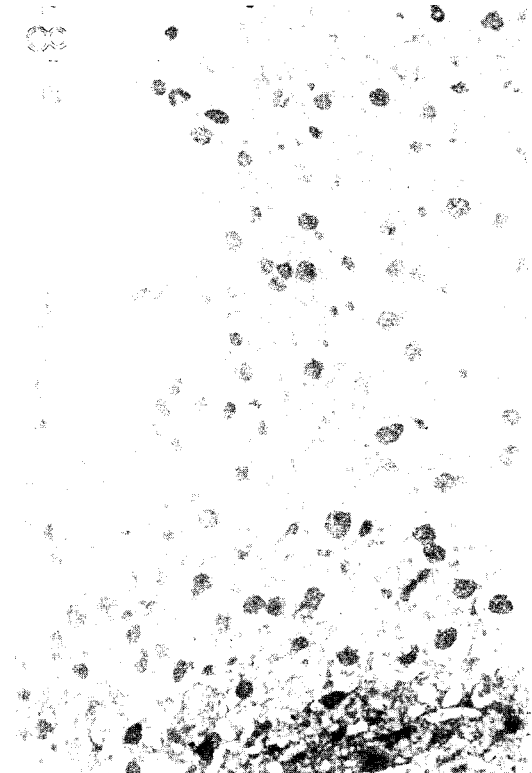
2. 혈청 SDH, AST 및 GGT활성도는 사염화탄소 투여군의 경우 급격히 증가하여 각각 3, 1 그리고 2일에 최대치에 달한후 점차 감소하여 정상범위로 회복되었으나 ANIT 투여군의 경우는 투여전 수준에 비해 유의적인 변화가 없었다.

3. 간장의 병리조직학적 소견은 사염화탄소 투여군에서는 간소엽 중심성괴사와 간세포내 지질침착이 관찰되었고 ANIT 투여군의 경우는 담관상피세포의 증식성비대는 관찰되었으나 간실질조직의 변화는 없었다.

이상의 결과를 종합해 볼때 한국흑염소에 사염화탄소를 투여했을때는 간실질조직의 손상이 주된 소견이었고, ANIT의 경우는 담즙정체가 주된 소견이었다.

Legends for Figures

- Fig. 7. Liver biopsy specimen taken from a goat 4 days after administration of carbon tetrachloride. Centrilobular parenchymal necrosis is noticeable. Hematoxylin and eosin(H-E) stain, $\times 100$.
- Fig. 8. Higher magnification of Fig. 7. H-E stain, $\times 400$.
- Fig. 9. Liver biopsy specimen taken from a goat 2 days after administration of 1-naphthylisothiocyanate. Hyperplasia of bile duct epithelium is noticeable, but parenchyma has normal histologic appearance. H-E stain, $\times 100$.
- Fig. 10. Higher magnification of Fig. 9. H-E stain, $\times 400$.



참 고 문 헌

1. Adam, S.E.I. : A review of drug hepatotoxicity in animals. *Veterinary bulletin.* (1972) 42 : 683.
2. Anderson, P.H., Matthews, J.G., Berrett, S., Brush, P.J. and Patterson, D.S.P. : Changes in plasma enzyme activities and other blood components in response to acute and chronic liver damage in cattle. *Res. Vet. Sci.* (1981) 31 : 1.
3. Becker, B.A. and Plaa, G.L. : Quantitative and temporal delineation of various parameters of liver dysfunction due to α naphthylisothiocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1965) 7 : 708.
4. Center, S.A., Bunch, S.E., Baldwin, B.H., Hornbuckle, W.E. and Tennant, B.C. : Comparison of sulfobromophthalein and indocyanine green clearance in the cat. *Am. J. Vet. Res.* (1983) 44 : 727.
5. Coles, E.H. : Liver function. in *Veterinary Clinical Pathology.* 3rd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia (1979) p.183.
6. Cornelius, C.E. : Liver function. in *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 3rd ed. edited by Kaneko, J. J. Academic Press Inc., New York (1980) p.201.
7. Gerlach, U. : *Methods of enzymatic analysis.* Academic Press Inc., New York (1965) p.761.
8. Goldfarb, S., Singer, E.J. and Popper, H. : Experimental cholangitis due to Alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT). *Am. J. Path.* (1962) 40 : 685.
9. Gopinath, C. and Ford, E.J.H. : The effect of Alpha-naphthyl isothiocyanate on the liver of sheep and calves. *J. Path.* (1970) 100 : 269.
10. Hanger, F.M. and Gutman, A.B. : Postarsphenamine jaundice apparently due to obstruction of intrahepatic biliary tract. *J.A.M.A.* (1940) 115 : 263.
11. Harvey, D.G. and Hoe, C.M. : The application of some liver function tests to sheep dosed with carbon tetrachloride and hexachlorephene. *Vet. Rec.* (1971) 88 : 562.
12. Hoffbauer, F.W. : Clinical aspects of jaundice resulting from intrahepatic obstruction. *J.A.M.A.* (1959) 169 : 1453.
13. Indacochea-redmond, N. and Plaa, G.L. : Functional effects of α -naphthylisothiocyanate in various species. *Toxicol. Appl. Appl. Pharmacol.* (1971) 19 : 71.
14. Jaeschke, H., Krell, H. and Pfaff, E. : No increase of biliary permeability in ethinylestradiol-treated rats. *Gastroenterol.* (1983) 85 : 808.
15. Kan, K.S. and Coleman, R. : 1-naphthylisothiocyanate-induced permeability of hepatic tight junctions to protein. *Biochem. J.* (1986) 238 : 323.
16. Kaplan, A.A. : Jaundice due to methyltestosterone therapy. *Gastroenterol.* (1956) 31 : 384.
17. Krell, H., Hoke, H. and Pfaff, E. : Development of intrahepatic cholestasis by α -naphthylisothiocyanate in rat. *Gastroenterol.* (1982) 82 : 507.
18. Loeb, W.F. : Clinical biochemistry of liver disease. *M.V.P.* (1982) 163 : 629.
19. Mayes, P.A. : Lipid transport & storage. in *Harper's Biochemistry.* 21st ed. Appleton & Lange. California (1988) p.226.
20. Mullen, P.A. : The diagnosis of liver dysfunction in farm animals and horses. *Vet. Record* (1976) 99 : 330.
21. Naftalin, L., Sexton, M., Whitaker, J.F. and Tracey, D. : A routine procedure for estimating serum gamma-glutamyl transpetidase activity. *Clin. Chim. Acta.* (1969) 26 : 293.
22. Pearson, E.G. and Craig, A.M. : The diagnosis of liver disease in equine and food animals. *M. V.P.* (1980) 161 : 315.
23. Plaa, G.L. : Toxic responses of the liver. in *Casarett and Doull's toxicology,* 3rd ed. Macmillan Publishing Co., New York (1986) p.286.
24. Plaa, G.L. and Priestly, B.G. : Intrahepatic cholestasis induced by drugs and chemicals. *Pharm. Rev.* (1977) 28 : 207.
25. Recknagel, R.O. : Carbon tetrachloride hepatoto-

- xicity. *Pharmac. Rev.* (1967) 19 : 145.
26. Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Path.* (1957) 28 : 56.
27. Rothfield, E.L., Goldman, J., Goldberg, H.H. and Einhorn, S. : Severe chlorpropamide toxicity. *J. A.M.A.* (1960) 172 : 54.
28. Schaffner, F., Popper, H. and Chesrow, E. : Cholestasis produced by the administration of norethandrolone. *Am. J. Med.* (1959) 26 : 249.
29. Tucker, R.E., Mitchell, G.E. and Little, C.O. : The sulfobromophthalein (BSP) liver function test for sheep, *J. Anim. Sci.* (1971) 32 : 1190.
30. Ungar, H., Moran, E., Eisner, M. and Eliakim, M. : Rat intrahepatic biliary tract lesions from alpha-naphthyl isothiocyanate. *Archs. Path.* (1962) 73 : 427.
31. Van Vleet, J.F. 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.
32. 李昌雨 : 사업화탄소를 투여한 한국흑염소에 있어서 임상병리학적 검사결과의 변동. *韓國臨床獸醫學會誌*, (1986) 2 : 99.

Changes of Liver Function in Korean Black Goats Dosed with Carbon Tetrachloride and 1-naphthylisothiocyanate

Jung-Sik Im, D.V.M., M.S. and Hee-In Choi, D.V.M., Ph.D.

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

Abstract

In order to study the effects of administration of carbon tetrachloride(CCl_4) and 1-naphthylisothiocyanate(ANIT) on the liver of Korean black goats, some liver function tests and liver biopsy were done on 4 Korean black goats dosed with CCl_4 (0.4ml/kg of body weight) intraruminally and 4 Korean black goats dosed with ANIT(400mg/kg of body weight) by stomach tube.

BSP T_{1/2} and serum total bilirubin concentration in goats dosed with CCl_4 were increased gradually, reached to maximum value on 2nd and 1st day, respectively, and then began to decrease in normal range, gradually. In goats dosed with ANIT, BSP T_{1/2} and serum total bilirubin concentration were increased rapidly, reached to maximum value on 0.5 and 1st day, respectively, and then returned to normal range, rapidly.

Serum SDH, AST and GGT activities in goats dosed with CCl_4 were increased rapidly and reached to maximum value on 3rd, 1st and 2nd day, respectively. Thereafter, the serum enzyme activities began to decrease in normal range gradually. In goats dosed with ANIT, however, serum SDH, AST and GGT activities were not changed.

The histopathologic changes in goats dosed with CCl_4 were lipidosis and centrilobular nec-

rosis of the hepatic parenchyma. In goats dosed with ANIT, hyperplasia of bile duct epithelium was noticeable, but pathologic changes in liver parenchyma were not noticed.

Conclusively, in Korean black goats dosed with CCl₄, main finding was necrosis of hepatic parenchyma. In Korean black goats dosed with ANIT, main finding was cholestasis.
