

## Methylcellulose의 경구 및 정맥내 반복 투여가 SD랫드의 간장, 비장 및 신장에 미치는 독성학적인 영향

송시환 · 강부현 · 한상섭 · 노정구 · 이창업\*

한국화학연구소 안전성연구센터

서울대학교 수의과대학\*

(1995. 12. 5 접수)

Toxic effects of methylcellulose solution on the liver, spleen and kidney  
in the Sprague-Dawley(SD) rats following repeated oral or intravenous administration

Si-whan Song, Boo-hyon Kang, Sang-seop Han,

Jung-koo Roh, Chang-eup Lee\*

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,  
College of Veterinary Medicine, Seoul National University\*

(Received Dec 2, 1995)

**Abstract** : This experiment was carried out to study the toxic effect of solublized methylcellulose (MC). Sprague-Dawley rats were dosed with 1%(w/v) MC in 0.9% saline by gavage at a dose of 10ml/kg b.w/day or by intravenous injection at a dose of 5ml/kg b.w/day for 28 days. Clinical signs were observed once a day. Body weights, water and food consumptions were measured and urinalysis was performed several times during the experiment. Rats were sacrificed on days 3, 7, 15 and 28 for hematology, blood chemistry, organ weights and histopathology. The relative weight of the spleen and foamy cells of the spleen were increased in the gavage group. Body weight gain, food consumptions, the values of RBC, Hb, MCH, Hct, serum proteins, glucose, bilirubin, AST, and ALP were decreased in I.V. treatment group. On the other hand, water consumptions, the values of serum cholesterol, creatinine, and BUN were increased. Microscopic findings were granulomas, distended sinusoids, and hypertrophy of Kupffer cells with vacuoles in the liver. Spleen exhibited granuloma, increased extramedullary hematopoiesis, and congestion. Kidney exhibited foamy cells in the glomeruli, distension of the tubules. The findings appeared more severe when the treatment was extended.

In conclusion, MC solution is not a safe vehicle for intravenous administration because of the toxic effects on the liver, kidney and spleen. In addition, a long-term and large dosage of oral administration of MC appears to be unsafe also and needs to be investigated further.

**Key words** : Methylcellulose solution, Toxic effect, Oral or intravenous administration, Sprague-Dawley rat.

### 서 론

Methylcellulose(MC)는 cellulose의 methyl ether인

합성섬유소로 백색 또는 담황백색의 무취, 무미한 섬유상 분말 또는 입체이다. 물에 용해되면 팽윤되고 점조성을 갖는 수용액으로 된다<sup>1</sup>. MC는 약제학

## 재료 및 방법

및 식품첨가물 분야에서 부형제와 여러가지 보조제로 사용되고 있으며, 변비의 치료목적으로도 사용되고 있다. 또 인공 눈물과 점안약의 기제로 사용되고 있으며, 독성학 및 약리학시험에서 비수용성물질의 현탁제로 사용되고 있다<sup>1)</sup>.

MC는 개에 있어서 정맥내 투여에 의해 신장과 혈액에 심한 독성학적인 변화를 일으키고 포말세포(foamy cell)를 출현시키며<sup>2)</sup>, 비장의 종대, 골수의 이상과 빈혈<sup>3)</sup> 및 고혈압과 사구체신염<sup>4)</sup>을 일으킨다. 그러나 사료에 10%, 5% 또는 1%로 혼합하여 경구적으로 투여하였을 때 아급성시험, 만성시험 및 생식시험에서 아무런 독성학적인 변화도 관찰되지 않았다고 보고된 바 있으며<sup>5)</sup>, 위장관에서 MC의 흡수율은 0.1% 미만이고<sup>6)</sup>, 장내 세균에 의해서도 안정하다.

그러나 MC의 지속적인 경구투여는 소장점막의 enteroglucagon의 분비를 증가시켜 영양소, 특히 glucose의 흡수를 감소시키고<sup>7)</sup>, 투석장치를 이용한 *in vitro* 실험에서 glucose 수용액에 혼합된 MC는 glucose의 확산을 현저하게 감소시킨다고 하였다.<sup>8)</sup> 한편 MC를 비롯한 다른 불소화성 다당류를 사료에 혼합하여 장기간 랫드에 투여하여 그에 대한 적응을 관찰하였는데, 점막의 단백질 함량과 DNA 함량에는 변화를 주지 않았고, energy 효율에도 변화를 주지 않았지만, 사료소비량의 증가, 소장의 길이 및 맹장과 결장의 중량이 증가하였다고 보고하였다<sup>9)</sup>. 또 랫드에게 MC를 사료에 혼합하여 경구로 적용한 결과 혈중의 glucose의 농도를 감소시키며, 혈중의 triacylglycerol 및 간장의 glycogen의 농도가 높아졌다는 보고가 있는 바<sup>10)</sup> 위장관에서 영양소의 흡수를 저해하는 것 이외에 또 다른 영향을 주고 있음을 시사하였다. 그리고 Szende at al<sup>11)</sup>은 사염화탄소에 의해 유발된 간장의 경화증 및 섬유소성변화가 MC의 반복적인 경구투여에 의해 회복되지 않고 지속되었다고 보고하였다.

이상과 같이 MC를 비경구적으로 적용하였을 때의 독성에 대한 보고는 일관성이 있으나 경구적인 적용에서는 상이함이 있었다. 따라서 본 실험은 MC를 경구 및 정맥내로 투여하여, 일반상태와 부검소견의 관찰 및 혈액학·혈액화학적검사를 실시하고 특히 간장, 비장 및 신장은 중량을 측정하고 병리조직학적검사를 실시하여, 나타난 결과를 비교하고 고찰함으로써 경구투여에 의한 생체의 반응이 MC에 의해 직접적으로 유발되는 것인가를 알아보고, 독성시험에서 현탁제로서의 MC의 유용성 여부를 고찰하고자 실시하였다.

**시험물질** : 시험물질은 Methylcellulose, 400cpWako, Japan, Lot. No. ECR2253)를 사용하였다. 투여할 시험물질은 정량의 MC에 주사용 생리식염액(중의 제약, Lot No. : AAX9AY)을 가하여 항온 교반기 위에서 약 60°C로 유지하면서 6시간동안 혼합후 1%(w/v)가 되도록 조정하여 다시 4°C로 냉각시켜 완전한 수용화상태로 조제하여 상온에서 보관하면서 사용하였다.

**실험동물 및 사육환경** : 실험동물은 한국화학연구소 실험동물 육종실에서 분양받은 4주령의 Sprague-Dawley종 수컷 specific pathogen free(SPF) 랫트 70마리를 이용하였다. 동물은 1주간의 적응순화기간을 거쳐 건강한 동물 60마리를 선발하고 체중을 기준으로 하여 무작위로 실험군을 분리한 후 시험에 제공하였다. 적응 및 투여기간 동안에 동물은 2~3마리씩 철망사육상자(220W×410L×200Hmm)에 수용하여 사육하였다. 사료(실험동물용 분말사료, 제일사료)는 방사선 조사(2.0 Mrad)하여 멸균된 것을 급이기를 이용하여 자유섭취시켰고, 음수는 상수도수를 물병을 이용하여 자유섭취 시켰다. 사육실의 환경은 온도 20~26°C, 습도 40~60%, 시간당 환기횟수 16~20회 및 조도 150~300lux 하에서 12시간의 명암주기로 사육하였다.

**시험군의 구성 및 투여량** : 시험군은 무처리 대조군, 경구투여군 및 정맥내 투여군으로 나누었고 각군은 다시 각각 3일, 7일, 15일 및 28일에 부검할 4개의 작은 군으로 나누었으며 각각의 작은 군에 5마리씩을 배치하였다.

시험물질은 경구투여군의 경우 100mg/kg의 용량이 되게 1% 용액을 10ml/kg을 투여하였고, 정맥내 투여군의 경우는 경구투여의 반 용량으로 50mg/kg 되게 5ml/kg을 투여하였다. 이러한 투여량은 독성시험에서의 일반적인 투여액량을 기준으로 설정하였다.

**투여방법** : 경구투여는 금속제 경구투여용 주사바늘을 이용하여 위내에 정량을 주입하였다. 정맥내 투여는 동물을 랫트용 보정기에 고정한 후 70% 알코올솜으로 꼬리를 잘 닦은 후 좌 또는 우측의 미정맥내에 25 G 주사침으로 서서히 주사하였다. 투여는 1일 1회씩, 오후 3시에서 7시 사이에 매일 반복 실시하였다.

### 관찰 및 검사항목

1) 일반증상 관찰 : 모든 동물에 대하여 투여기간

중 매일 1회 이상, 투여전 및 투여후에 외관, 운동 상태, 신체의 긴장도, 체온, 호흡상태, 분비물 및 배설물의 상태 등을 관찰하였다.

2) 체중측정: 전 동물에 대하여 투여개시일과 투여후 1일, 3일, 7일, 14일, 21일 및 27일 전자저울(Sartorius L2200S+, Sartorius)로 측정하였고, 부검일에도 상대장기중량의 계산을 위해 부검직전의 체중을 측정하였다.

3) 사료 및 음수 섭취량의 측정: 모든 동물에 대하여 투여후 3일, 7일, 14일 및 27일에 각 cage별로 측정하였다. 측정하기 약 24시간 전에 일정량의 사료와 음수를 급여후 남은 양을 전자저울로 측정하였으며 각 군별로 1마리의 평균 섭취량을 계산하고 다시 각 군의 평균체중 kg에 대한 섭취량을 산출하여 대조군에 대한 백분비로 나타내었다.

4) 뇨검사: 투여후 3일, 7일, 15일 및 27일에 무처치 대조군, 경구투여군 및 정맥내 투여군에서 5마리 이상의 동물을 임의로 추출하여, 요배부를 압박하여 강제 배뇨시켜 얻은 신선뇨를, 뇨시험지(Multistix, Ames)와 자동검사장치(Clinitek 10, Ames)를 이용하여 뇨단백, 뇨당, 잠혈, 케톤체, nitrite 및 뇨빌리루빈을 정성적으로 검사하였다.

5) 혈액학 및 혈액생화학적 검사: 투여후 각 부검일 즉, 3일, 7일, 15일 및 28일에 군별 5마리씩 12시간 절식후 ether 마취하에 개복하여 후대정맥에서 4~5ml의 혈액을 채취하여 혈액학적 검사와 혈액생화학적 검사에 사용하였다.

혈액학적인 검사는 채집된 혈액을 EDTA-K<sub>2</sub>로 처리한 후 자동혈구계산장치(S-880 Coulter counter, Coulter Electronics)로, 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 혈색소량(Hemoglobin), 평균적혈구헤모글로빈량(MCH), 헤마토크리트치(Hematocrit), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구헤모글로빈농도(MCHC) 및 혈소판수(platelet)를 측정하였다.

혈액생화학적 검사는 혈액을 원심분리관에 채집하여 상온에서 15~30분간 방치한 후, 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈청으로 alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase(ALP), 혈당, 총단백, cholesterol, blood urea nitrogen(BUN), creatinine, bilirubin, 및 칼슘(Ca)을 혈액화학검사 자동분석장치(JCAVX-1000, Jeol)로 측정하였다.

6) 부검 및 장기중량측정: 모든 동물은 각 부검일에 ether 마취하에 개복하여 채혈후 후대동맥을 절단하여 방혈치사 시킨 후 육안소견을 관찰하였다. 또 부검한 모든 동물의 간장, 비장 및 좌우의 신장을 적출하여 중량을 측정하였고 상대장기 중량은 장

기의 중량을 부검전 체중으로 나누어 백분비로 산출하였다.

7) 병리조직학적 검사: 전 동물에 대하여 부검시에 간장, 비장 및 신장을 적출하여 10% 중성 완충 formalin 액에 고정하였다. 일반적인 조직처리과정을 거친후 파라핀 포매 하여 5 $\mu$ m의 두께로 박절하고 hematoxylin & eosin 염색을 실시하여 조직표본을 제작하고 병리조직학적 검사를 실시하였다.

8) 통계처리: 체중, 상대장기중량, 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사 항목은 Bartlett의 검정법에 의해 분산을 검정하고 그 결과 등분산( $p > 0.05$ )으로 판정되면 일원배치분산분석을 거쳐 Dunnett's t검정법에 의해 대조군과 각 투여군을 비교하였고, 부등분산으로 판정된 경우에는 Student's t검정법으로 검정비교하였다. 또 뇨검사의 경우 Kruskal-Wallis법에 의한 검정을 거쳐 유의차가 있으면( $p < 0.05$ ), Mann-whitney의 U 검정법에 의해 대조군과 비교하였다.

## 결 과

**일반증상관찰:** 대조군과 경구투여군에서는 전 시험기간에 걸쳐 외관, 운동상태, 신체의 긴장도, 호흡상태 및 분비물과 배설물의 상태에 아무런 이상증상이 관찰되지 않았다. 정맥내 투여군에서는 투여 21일경부터 피부와 안구가 약간 창백하게 관찰되었다.

**체중측정:** 경구투여군에서는 Fig 1에서 보는 바와 같이 대조군에 비하여 아무런 변화도 관찰되지 않았으나 정맥내 투여군에서는 투여 7일째부터 증가량이 감소하기 시작하여 투여 27일에는 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ).

**사료 및 음수 섭취량 사료:** 섭취량의 경우 Table 1에서 보는 바와 같이 경구투여군에서는 전 기간 동안 대조군에 비하여 경미하게 증가하는 경향이 관찰되었고 정맥내 투여군에서는 전 기간에 걸쳐 감소하는 경향이 있었다.

음수 섭취량은 Table 2에서 보는 바와 같이 경구투여군에서는 투여 전 기간 동안 대조군에 비하여 변화가 인정되지 않았으나, 정맥내 투여군에서는 전 기간에 걸쳐 증가하였고 그 정도는 시간에 따라 증가하였다.

**뇨검사:** 뇨검사의 경우, Table 3에서 보는 바와 같이 경구투여군에서는 투여 7일과 15일에 각각 nitrite와 뇨단백이 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다. 정맥내 투여군에서는 뇨단백이 대조군에 비해 투여기간이 경과함에 따라 더욱 유의성이 크게 증가

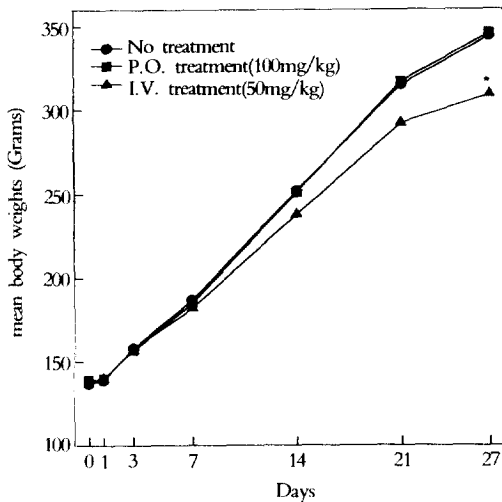


Fig 1. Mean body weights of male rats in the subacute oral and intravenous administration of methylcellulose.

하였고( $p < 0.01$ ) 잠혈반응은 투여후 7일부터 전 기간동안 nitrite는 투여 27일에 유의성 있게 증가하였다( $p < 0.01$ ).

**혈액학적 검사:** 혈액학적 검사의 경우, Table 4에서 보는 바와 같이 경구투여군에서는 투여 전 기간의 모든 항목에서 대조군에 비해 시험물질투여에 의한 증감은 인정되지 않았다. 그러나 정맥내 투여군에서는 적혈구수와 헤모글로빈농도가 전 기간에 걸쳐 감소하였고 특히 투여후 3일( $p < 0.05$ )과 27일( $p < 0.01$ )에서 유의성 있게 감소하였다. 헤마토크리트는 투여 3일, 7일 및 28일에 유의성 있게 감소하였고( $p < 0.05$ ), 평균 적혈구용적(MCV) 및 평균 적혈구헤모글로빈량(MCH)은 투여 28일에 유의성 있는 감소가 관찰되었으나( $p < 0.01$ ), 평균 적혈구헤모글로빈농도(MCHC)는 유의성 있는 변화가 없었다. 혈소판수의 경우는 투여 3일과 28일( $p < 0.01$ ) 및 15일( $p < 0.05$ )에는 유의성 있게 투여 7일에는 다소 감소하였다.

**혈액생화학적 검사:** 혈액생화학적 검사의 경우 Table 5에서 보는 바와 같이 경구투여군에서는 AST의 활성도가 투여후 3일에 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으나 다른 검사항목에서는 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 없었다.

정맥내투여군의 경우에는 AST와 ALP의 활성도, 글루코스, 총빌리루빈 및 총단백량이 대조군에 비하여 전 기간에 걸쳐 감소하였다. 특히 AST는 투여 7

Table 1. Feed consumptions of male rats during the subacute oral or intravenous administrations of methylcellulose (Unit: % of control for g/kg bw/day)

Days treated	No. of animals	Treatment method		
		Control	P.O. (100mg/kg)	I.V. (50mg/kg)
3	20	100	103	95
7	15	100	104	93
14	10	100	99	90
27	5	100	104	92

P.O.: Peroral administrations, I.V.: Intravenous injections.

Table 2. Water consumptions of male rats during the subacute oral or intravenous administrations of methylcellulose. (Unit: % of control for g/kg bw/day)

Days treated	No. of animals	Treatment method		
		Control	P.O. (100mg/kg)	I.V. (50mg/kg)
3	20	100	96	105
7	15	100	98	114
14	10	100	102	112
27	5	100	93	130

P.O.: Peroral administrations, I.V.: Intravenous injections.

일과 15일( $p < 0.01$ )에, ALP는 15일( $p < 0.01$ )과 28일( $p < 0.01$ ), 글루코스는 28일( $p < 0.05$ ), 총빌리루빈은 15일( $p < 0.01$ ), 3일 및 28일( $p < 0.05$ )에 그리고 총단백은 28일( $p < 0.05$ )에 각각 유의성 있게 감소하였다. 그러나 총콜레스테롤은 투여 전 기간에 걸쳐 증가하였는데, 경시적으로 뚜렷이 증가하여 투여 15일( $p < 0.05$ )과 28일( $p < 0.01$ )에는 유의성 있게 증가하였다. 그리고 BUN과 creatinine은 투여 3일과 7일에는 대조군에 비해 경미하게 감소한 경향이 있었으나 투여 15일에는 BUN이 증가하였고 ( $p < 0.05$ ), 28일에는 BUN과 creatinine 모두 유의성 있게 증가하였다( $p < 0.01$ ).

**부검소견 및 장기중량:** 대조군 및 경구투여군에서의 부검소견은 간장, 비장 및 신장을 포함해서 모든 장기에서 이상이 관찰되지 않았다. 정맥내투여군에서는 투여 3일부터 비장이 종대되고 단면이 거친 소견이 관찰되었는데 경시적으로 더욱 심하게 관찰되었다(Fig 2). 또 신장은 투여 7일에 약간 창백하고 경도가 유연하게 관찰되었다. 투여 15일에는 담황색조로 비대되어 표면이 조면상으로 관찰되었고, 할단면의 피질부위에서 미세한 공포가 산재해 있는 것이 관찰되었다. 이 소견은 투여 28일에 더욱 뚜렷하게 나타났다(Fig 3). 간장은 투여 7일부터 변연이 경미하게 두터워졌다.

**Table 3.** Urinalysis of male rats during the subacute oral or intravenous administrations of methylcellulose

Days treated	Treatment method																		
	Control						P.O. (100mg/kg)					I.V. (50mg/kg)							
	-	±	+	++	+++	No.	-	±	+	++	+++	No.	-	±	+	++	+++	No.	
Protein	3	0	0	1	5	0	6	0	0	2	6	0	8	0	1	0	3	4	8
	7	0	0	0	6	0	6	0	0	2	3	2	7	1	0	2	1	2	6
	15	1	1	3	0	0	5	0	0	1	2	2	5**	0	0	0	0	5	5**
	27	0	0	0	5	0	5	0	0	1	2	2	5	0	0	1	0	4	5**
Glucose	3	6	0	0	0	0	6	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	8
	7	6	0	0	0	0	6	7	0	0	0	0	7	6	0	0	0	0	6
	15	4	1	0	0	0	5	5	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	5
	27	5	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	5	4	1	0	0	0	5
Occult blood	3	6	0	0	0	0	6	8	0	0	0	0	8	7	0	1	0	0	8
	7	6	0	0	0	0	6	6	0	1	0	0	7	0	0	3	3	0	6**
	15	3	2	0	0	0	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	5**
	27	5	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	1	4	5**
Ketone body	3	0	4	2	0	0	6	0	6	2	0	0	8	0	8	0	0	0	8
	7	0	3	3	0	0	6	0	4	3	0	0	7	2	3	1	0	0	6
	15	0	5	0	0	0	5	0	1	4	0	0	5	0	5	0	0	0	5
	27	0	4	1	0	0	5	0	3	2	0	0	5	0	3	2	0	0	5
bilirubin	3	0	0	4	2	0	6	1	0	7	0	0	8	1	0	6	1	0	8
	7	0	0	5	1	0	6	0	0	7	0	0	7	1	0	4	1	0	6
	15	2	0	3	0	0	5	0	0	4	0	1	5	2	0	3	0	0	5
	27	1	0	4	0	0	5	2	0	3	0	0	5	0	0	3	2	0	5
Nitrite	3	4		2			6	6		2			8	4		4			8
	7	4		2			6	1		6			7**	3		3			6
	15	4		1			5	3		2			5	5		0			5
	27	5		0			5	5		0			5	0		5			5**

\*\* Significantly different from control value at  $p < 0.01$ .

\* Significantly different from control value at  $p < 0.05$ .

P.O. : Peroral administrations, I.V. : Intravenous injections.

체중장기중량비는 Table 7에서 보는 바와 같이 경구투여군에서는 투여 28일에 비장에서 유의성있게 증가( $p < 0.05$ )하였으나 다른 장기에서는 대조군에 비하여 유의성이 있는 변화가 관찰되지 않았다. 정맥내 투여군에서는 비장의 경우 투여 3일부터 유의성 있게 증가( $p < 0.01$ )하였고, 간장과 신장의 경우는 투여 7일부터 유의성있게 증가하였다( $p < 0.01$ ).

**병리조직학적소견 :** 무처치 대조군에서는 투여 3일, 7일, 15일 및 28일에 부검한 모든 rat의 간장, 비장 및 신장은 별다른 변화를 나타내지 않았다.

경구투여군에서는 투여 3일, 7일군에서는 무처치군과 구별이 될만한 변화를 보이지 않았으나 투여 15일과 28일군에서는 신장의 대부분의 사구체내에 각 사구체당 1에서 3개 가량의 포말성 세포(vacuolated cells)가 관찰되었고(Fig 4), 비장의 red pulp 내에 광학현미경 400배 확대영역당 20개 내지 30개의 포말성 세포가 관찰되었다. 포말성 세포들은 투여

28일군에서 투여 15일군보다 크고 수가 많았다. 포말성 세포들은 세포질내에 공포들을 다양하게 함유하고 있었다(Fig 5). 간장에서는 투여 3, 7, 15 및 28일 모두 특이한 변화를 보이지 않았다.

정맥내 투여군에서는 투여 3일군의 신장의 사구체내에 사구체 1개당 1~5개의 포말성 세포들이 관찰되었고, 이것들은 비장의 red pulp 내에서도 주로 나타났는데 광학현미경 400배 확대영역에서 50여개 정도 관찰되었다. 간장의 대부분의 Kupffer cell들이 hypertrophy를 나타내었고 어떤 것들은 세포질내에 vacuole들을 함유하고 있었다(Fig 6). 투여 7일군 부터는 모든 조직에 현저한 변화가 나타났다. 투여 7일군의 신장의 거의 모든 사구체는 포말성 세포들과 원형 또는 타원형의 cyst 모양의 구조로 구성되어 있었다. 포말성 세포들의 세포질은 미세한 망상구조로 충전되어 팽대되어 있었다. Cyst 모양의 구조는 내강에 열은 호산성의 균질성 물질을 내포하고 있었

**Table 4.** Hematology of male rats during the subacute oral or intravenous administrations of methylcellulose

	Days treated	No. of animals	Treatment method		
			Control	P.O. (100mg/kg)	I.V. (50mg/kg)
WBC	3	5	5800±1699	6600±938	5040±723
	7	5	6480±1552	8550±1250 <sup>a)</sup>	7220±1388
	15	5	11175±2815 <sup>a)</sup>	11100±1518 <sup>b)</sup>	9980±2623
	28	5	9740±3728	9350±1503	13170±4442
RBC×10 <sup>6</sup>	3	5	5.81±0.32	5.65±0.46	5.193±0.15*
	7	5	5.75±0.22	5.76±0.15 <sup>b)</sup>	5.156±0.18
	15	5	6.38±0.27	6.36±0.12	6.236±0.38
	28	5	7.30±0.21	7.33±0.15	5.250±0.63**
Hgbmg/dl	3	5	12.4±0.51	12.16±0.48	11.5±0.56*
	7	5	12.4±0.39	12.68±0.24 <sup>a)</sup>	11.2±0.57
	15	5	1.32±0.63	12.44±1.27	12.9±1.00
	28	5	15.4±0.18	15.03±0.33	10.2±1.03**
Hct %	3	5	40.9±1.16	40.5±1.91	37.4±1.44**
	7	5	39.6±1.20	40.1±0.64 <sup>a)</sup>	35.9±1.72**
	15	5	43.4±1.63	42.5±3.52	40.4±3.04
	28	5	44.6±1.74	44.3±1.15	29.7±3.12**
MCV	3	5	70.5±2.07	71.7±2.66	71.7±3.00
	7	5	68.9±3.21	69.7±0.85 <sup>a)</sup>	69.6±1.31
	15	5	68.9±3.21	66.6±4.86	64.8±2.04
	28	5	61.6±2.17	60.4±1.11	56.6±1.69**
MCH	3	5	21.4±0.76	21.6±1.06	22.3±1.05
	7	5	21.7±1.01	22.1±0.17 <sup>a)</sup>	21.7±0.69
	15	5	20.9±0.40	19.6±2.28	20.7±0.66
	28	5	21.1±0.58	20.5±0.62	19.5±0.54**
MCHC	3	5	30.4±0.60	30.1±0.52	31.1±0.70
	7	5	31.5±0.61	31.7±0.31 <sup>a)</sup>	31.2±0.60
	15	5	30.7±0.77	29.6±4.94	31.9±0.34
	28	5	34.3±0.40	34.0±0.86	34.5±0.67
Plt ×1000	3	5	1211±130.6	1241±88.7	866±103.2**
	7	5	1211±115.	1225±97.9 <sup>a)</sup>	1003±88.4
	15	5	1207±76.7	1240±154.2	991±113.4*
	28	5	1238±75.6	1267±225.3	787±153.3**

a) Number of tested animals is 4, b) Number of tested animals is 3

\*\* Significantly different from control value at p<0.01

\* Significantly different from control value at p<0.05

P.O. : Peroral administrations, I.V. : Intravenous injections

Hgb : hemoglobin, Hct : hematocrit, MCV : mean corpuscular volume,

MCH : mean corpuscular hemoglobin

MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt : platelet.

고, 외벽에 길쭉해진 핵들이 떠엄떠엄 위치한 모양의 세포로 둘러싸여 있었다. 확장된 세뇨관 내강에 다량의 적색 균질한 물질이 종종 관찰되었다. 거의 대부분의 사구체에서 사구체와 Bowman's capsule 사이의 공간이 매우 협소해졌거나 관찰되지 않았고 Bowman's capsule의 비후가 드물게 관찰되었다(Fig. 7). 정맥투여 7일군의 비장에서는 광학현미경 400배 확대 영역에서 50여 개 이상의 포말성 세포들이 관찰되었고 red pulp 내에서 20~50개의 macrophage로

구성되어 있는 granuloma성 변화가 3~5개 정도 관찰되었다. 정맥투여 7일군의 간장에서는 sinusoid들이 확장되었고, 그 변연에 위치해 있는 Kupffer cell들이 비대되었으며, 그 세포질 내에서 vacuole들이 관찰되었다. 또한 20~30개 정도의 Kupffer cell들로 구성된 granuloma성 변화가 관찰되었다. 투여 15일과 28일군의 장기들도 정맥투여 7일군과 같은 유형의 보다 현저한 변화가 있었으며 정맥투여 28일군에서는 가장 심한 변화를 나타내었다. 이들 두군에서

**Table 5-1.** Blood chemistry of male rats during the subacute oral or intravenous administrations of methylcellulose

	Days treated	No. of animals	Treatment method		
			Control	P.O. (100mg/kg)	I.V. (50mg/kg)
AST IU/L	3	5	101.4±8.8	123.9±13.0**	88.5±5.3
	7	5	99.7±7.3	115.1±23.6	82.9±6.9**a)
	15	5	119.4±15.5	105.7±19.7	79.6±12.2**
	28	5	108.2±5.9	95.8±10.9	89.1±17.5
ALT IU/L	3	5	49.5±3.66	57.5±11.72	50.1±4.20
	7	5	55.7±7.79	53.5±3.52	64.9±7.79 <sup>a)</sup>
	15	5	34.4±3.70	32.0±6.21	27.2±5.30
	28	5	37.9±8.10	30.1±3.77	38.2±9.89
ALP IU/L	3	5	929.9±61.5	859.2±101.6	923.8±277.4
	7	5	918.0±113.4	803.8±124.9	918.0±113.8 <sup>a)</sup>
	15	5	609.4±108.7	668.2±66.7	501.5±63.4*
	28	5	591.4±83.6	493.3±115.5	348.0±39.9**
Glucose mg/dl	3	5	164.6±36.2	158.3±36.6	150.4±3.2
	7	5	177.0±6.0	171.4±19.6	175.9±12.4 <sup>a)</sup>
	15	5	139.2±24.8	154.1±21.3	133.6±11.4
	28	5	150.5±6.9	153.6±17.8	128.7±9.8*
TP g/dl	3	5	5.53±0.16	5.53±0.17	5.27±0.19
	7	5	5.68±0.19	5.78±0.33	5.68±0.19 <sup>a)</sup>
	15	5	6.00±0.17	6.00±0.09	5.85±0.12
	28	5	6.46±0.28	6.52±0.19	5.82±0.27*

a) Number of tested animals is 4

\*\* Significantly different from control value at  $p < 0.01$

\* Significantly different from control value at  $p < 0.05$

P.O. : Peroral administrations, I.V. : Intravenous injections

AST : aspartate aminotransferase    ALT : alanine aminotransferase    ALP : alkaline phosphatase,

TP : total protein.

는 간장의 변화도 매우 심하였으며(Fig 8), 비장의 경우 변연부에서도 granuloma성 변화를 관찰할 수 있었고, 심한 총혈과 골수외조혈의 증가가 관찰되었다(Fig 9, 10). 신장에서는 사구체 주위와 간질내에 섬유소성 결합조직의 증가가 있었다. 세뇨관은 극심하게 확장되었고 그 내강에 다량의 호염기성 균질물질이나 괴사조직이 관찰되었다(Fig 11).

## 고 찰

생체에 대한 독성약리 실험에서 적용물질을 어떠한 형태로 생체에 적용하는가 하는 것은 그 실험결과에 영향을 미치는 요소중의 하나이다. 시험물질의 물리화학적인 성질을 변화시키지 않고, 생체에 대한 흡수, 분포, 대사에 영향을 적게 미치며 그 자체가 독성이 없어야 할 것이다. 또한 독성이 알려지지 않은 vehicle을 용매로 사용하는 경우에는 시험에서 반드시 vehicle 대조군을 두어야한다. Vehicle로 많이 사용되고 있는 것은 생리식염액, 증류수 및 CM-

C(carboxymethylcellulose)와 MC 수용액과 같은 현탁제들이 있으며, 이것들에 용해되지 않거나 현탁되기 어려운 물질의 경우는 corn oil 등의 다른 용매를 사용하기도 한다<sup>1)</sup>.

본 실험에서 사용한 MC 수용액은 경구투여의 경우 좋은 현탁제로 알려져 왔으나 최근 몇 예의 실험에서 독성학적인 변화를 보고하였다.<sup>2,3,4)</sup> 이에 본 실험에서는 정맥내투여와 경구투여에 의해 나타나는 독성학적인 변화를 비교함으로써 경구투여에 의한 변화가 MC의 직접적인 독성학적 영향에 의한 것인가를 연구하고자 실시하였다. 본 실험에서 나타난 정맥내투여에 의한 비장의 종대, 포말성 세포의 출현 및 골수의 조혈기능의 항진, 신장의 종대, 신장 표면의 거칠음, 사구체의 포말성세포의 출현, Bowman's capsule space의 위축 및 세뇨관의 확장, 간장의 종대, Kupffer cell의 종창 및 granulomatous change 그리고 혈액학적 검사에서 적혈구수, 헤마토크리트치, 평균적혈구세포모글로빈양 및 혈소판수 감소의 빈혈증상은 Hupper<sup>5)</sup>, Palmer et al<sup>6)</sup>, Hall과 Hall<sup>7)</sup>, FAO/WHO<sup>8)</sup>, 山本博昭 등<sup>9)</sup> 및 CIREP<sup>10)</sup>이 보고한 결

**Table 5-2.** Blood chemistry of male rats during the subacute oral or intravenous administrations of methylcellulose

	Days treated	No. of animals	Treatment method		
			Control	P.O. (100mg/kg)	I.V. (50mg/kg)
TCHO mg/dl	3	5	80.4±8.9	87.4±10.6	92.7±8.1
	7	5	86.3±10.2	84.4±12.0	97.5±7.4 <sup>o</sup>
	15	5	81.4±8.8	76.0±16.9	100.4±18.4*
	28	5	73.5±7.2	79.0±11.0	120.4±19.7**
BUN mg/dl	3	5	8.22±1.53	7.09±0.62	6.79±0.77
	7	5	9.35±0.85	8.65±1.16	10.96±2.45 <sup>o</sup>
	15	5	14.12±2.06	15.32±2.66	20.30±8.06*
	28	5	14.31±1.02	15.19±2.97	33.97±5.70**
Creat. mg/dl	3	5	0.19±0.05	0.21±0.02	0.18±0.02
	7	5	0.23±0.03	0.22±0.05	0.21±0.07 <sup>o</sup>
	15	5	0.25±0.03	0.22±0.04	0.27±0.04
	28	5	0.24±0.04	0.24±0.05	0.37±0.06**
Tbil. mg/dl	3	5	1.23±0.08	1.13±0.10	1.04±0.09*
	7	5	1.17±0.16	1.25±0.21	1.03±0.03 <sup>o</sup>
	15	5	1.27±0.18	1.16±0.26	0.98±0.06**
	28	5	1.29±0.10	1.32±0.27	1.02±0.05*
Ca mg/dl	3	5	9.98±0.48	9.85±0.70	9.55±0.31
	7	5	10.13±0.64	9.98±0.26	10.37±0.78 <sup>o</sup>
	15	5	9.39±0.22	9.40±0.20	9.50±0.20
	28	5	9.36±0.11	9.49±0.24	9.30±0.29

a) Number of tested animals is 4

\*\* Significantly different from control value at p&lt;0.01

\* Significantly different from control value at p&lt;0.05

P.O. : Peroral administrations, I.V. : Intravenous injections

TCHO : total cholesterol, BUN : blood urea nitrogen,

Creat. : creatinine, Tbil : total bilitubin

**Table 6.** Relative organ weights of male rats during the subacute oral and intravenous administrations of methylcellulose

(Unit : % to body weight)

	Days treated	No. of animals	Treatment method		
			Control	P.O. (100mg/kg)	I.V. (50mg/kg)
Liver	3	5	3.931±0.300	3.840±0.295	4.359±0.645
	7	5	4.364±0.194	4.637±0.276	4.899±0.207**
	15	5	3.563±0.182	3.603±0.101	4.215±0.173**
	28	5	3.269±0.123	3.467±0.582	4.858±0.379**
Spleen	3	5	0.359±0.021	0.328±0.057	0.674±0.022**
	7	5	0.343±0.023	0.362±0.060	0.697±0.101**
	15	5	0.284±0.026	0.304±0.014	0.941±0.188**
	28	5	0.190±0.008	0.217±0.017*	1.724±0.212**
Kidney(right)	3	5	0.501±0.030	0.488±0.045	0.552±0.031
	7	5	0.448±0.013	0.490±0.051	0.540±0.053**
	15	5	0.432±0.038	0.417±0.019	0.584±0.121*
	28	5	0.389±0.030	0.379±0.027	0.699±0.065**
Kidney(left)	3	5	0.471±0.024	0.478±0.032	0.527±0.064
	7	5	0.468±0.010	0.499±0.041	0.541±0.052*
	15	5	0.431±0.044	0.440±0.023	0.593±0.013*
	28	5	0.396±0.030	0.382±0.059	0.700±0.059**

\*\* Significantly different from control value at p&lt;0.01

\* Significantly different from control value at p&lt;0.05

P.O. : Peroral administrations, I.V. : Intravenous injections



과와 일치하였다. 이는 MC가 생물학적으로 안정된 고분자 물질이기 때문에 나타나는 반응이라고 알려져 있어 *in vivo* 실험에서 MC를 정맥내로 적용하는 것은 부적합하다는 것을 시사하고 있다. 정맥내 투여군에서 나타난 뇨중의 단백의 증가 및 잠혈의 증가, 혈중의 콜레스테롤 및 요소질소의 증가는 Baker<sup>12)</sup>와 Hayes<sup>13)</sup>가 보고한 신장의 병변으로 인해 속발하여 나타난 증상과 일치하였다. 반면에 Palmer et al<sup>14)</sup>에 의하면 MC의 비경구적 적용에 의한 빈혈이 비장에서 혈구의 파괴가 증가되어 나타난 것이라면 혈중의 총빌리루빈의량과 뇨중의 빌리루빈의량이 늘어나리라고 예상되었지만 본 실험에서는 혈중의 총빌리루빈량은 오히려 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였고, 일반증상의 관찰이나 부검소견에서 황달 증상은 관찰하지 못하였다. 이는 뇨검사에서 잠혈 반응이 매우 증가한 것으로 보아 적혈구수 및 헤마토크리트치의 감소가 적혈구의 파괴에 의한 것이 아닌 손상된 사구체를 통하여 혈구가 대량으로 손실되었기 때문이라고 사료된다. 한편 MC가 빌리루빈과 결합이 잘된다는 보고도 있다<sup>15)</sup>. Rowley et al<sup>16)</sup>은 MC에 의해 유발된 빈혈이 종대된 비장에 의해서가 아니라 신장의 변화에 의해 나타나는 증상이라고 보고하였는데 본 실험의 결과는 이 결과와 일치하는 것이라고 사료된다. 한편 혈중의 총단백의 감소와 AST 및 ALP의 활성감소도 역시 신장으로 단백질이 대량 손실되었기 때문이라고 사료된다. 음수 섭취량의 증가는 신장의 변화로 인해 수분의 배설이 증가하여 이에 대한 보상으로 나타난 것으로 사료된다.

한편 경구투여군에서는 일반상태, 체중의 변화, 사료 및 음수의 섭취량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 부검소견 및 혈액응고시간에서는 FAO/WHO, CIREP<sup>17)</sup> 및 Scoglund<sup>18)</sup>의 보고와 일치되게 특이한 변화가 없었다. 다만 투여후 3일에 혈중의 AST 활성도가 증가한 것은 우발적인 변화라고 사료된다. 또 투여 15일에 나타난 뇨단백의 증가와 투여 7일에 나타난 뇨중의 nitrite의 증가는 일시적인 변화였다고 사료된다. 그리고 Jenkins<sup>19)</sup>와 Topping et al<sup>20)</sup>은 혈당과 콜레스테롤의 농도가 MC의 경구적 적용에 의해 낮아진다고 보고하였고, Judd와 Truswell<sup>21)</sup>은 여러가지의 cellulose를 경구적으로 적용하면 혈중의 콜레스테롤의 농도가 감소한다고 보고하였으나 본 실험에서는 관찰되지 않았다. 이는 본 실험에서의 경구투여방법이 MC를 수용화하여 강제로 투여한 반면에 상기의 실험에서는 사료에 혼합하여 투여한 차이와 본 실험의 투여량이 상대적으로 낮았기 때문이라고 사료된다. 한편 투여 15일 및 28일에 관찰된 신장과 비장에서 나타난 포말세포의

출현과, 투여 28일에 관찰된 비장의 상대장기 중량의 증가는 과거에 보고된 경구투여에 의한 MC의 독성시험에서는 보고되어 있지 않은 변화였다. 이 변화는 정맥내 투여군에서 관찰된 변화가운데 경미하게 나타난 정도의 것에 해당된다. 이는 Bachman et al<sup>22)</sup>이 MC를 2×10mg/kg 및 2×20mg/kg으로 1주일에 5회씩 4주간 강제경구 투여한 결과 고용량군에서는 간장과 신장의 미토콘드리아의 산화적 인산화 과정을 즉각적이고 지속적으로 20~30% 감소시켰다고 보고한 것과 같이 MC가 위장관에서 흡수되었기 때문에 나타났다고 사료된다. 또 Szende et al<sup>23)</sup>이 보고한 사염화탄소를 rat에게 경구적으로 2개월간 적용하여 유발시킨 간경증과 섬유소성변화가 5% MC 용액을 3.85ml/kg되게 1주일에 3회씩 6개월간 강제 경구투여한 결과 회복되지 않고 지속되었고, 간의 collagen 함량이 MC를 투여하지 않은 군에 비해 유의성 있게 많았다는 것 또한 MC의 경구적용이 생체에 대해 직접적으로 영향을 준다는 것을 시사하고 있다.

한편 MC를 비롯한 섬유소는 영양학적으로 gastric emptying time을 빠르게 하고, 소장에서의 음식물의 이동속도에 변화를 주고 장점막의 상피를 비후시키며, 탄수화물의 흡수를 지연시키고 장으로 배출된 빌리루빈과 결합하여 결과적으로 혈중의 콜레스테롤의 농도를 낮추고, 장의 길이와 무게를 증가시킨다고 Johnson et al<sup>24)</sup>, Jacobs<sup>25)</sup> 및 Krichesky<sup>26)</sup>이 보고하였는데 이것이 독성학적으로 어떠한 영향을 주는가에 대하여는 구체적으로 언급되어 있지는 않다. 또 이러한 위장에 변화를 주는 섬유소군들의 생체적용은 모두 사료와 혼합하여 실시된 실험으로서 수용화시켜 강제 경구투여한 실험과는 차이가 있다고 사료된다. 즉, MC의 경우 상온이나 고온의 물에서는 완전히 용해되지 않아 백탁이 있는 현탁액 상태로 있으나 이 현탁액을 4℃ 정도로 냉각시켜야만 완전히 수용화되어 투명하게 되며, 이 용액이 다시 상온으로 되어도 백탁이 생기지 않게 된다. 결국 사료에 MC를 혼합하여 경구로 적용하는 경우는 완전히 수용화되지 않은 상태로 위장관을 지나게 되어 수용화시켜 투여하였을 때와는 여러가지의 차이가 발생하리라고 사료된다. 본 시험에 앞서 MC를 75 및 150mg/kg으로 하여 정맥내로 투여한 실험에서 투여 4일차에 새로 조제한 MC를 투여하는 과정에 완전히 수용화하지 않은 현탁액을 투여한 결과, 수용화된 물질을 투여하였을 때에는 관찰되지 않았던 청색증, 노력성호흡 및 사망이 투여직후에 관찰되었던 바, 이는 수용화와 불수용화가 경구투여시에도 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 것이다. 본 실험을 포함해

Bachman et al<sup>1)</sup>과 Szende et al<sup>2)</sup>의 실험은 수용화한 MC를 투여하였기에 MC의 흡수가 수용화되지 않았을 때보다 많이 이루어졌으리라고 사료되지만 이에 대해서는 더욱 많은 연구가 이루어져야 할 것이다. Scoglund et al<sup>3)</sup>은 1%(w/v)의 MC를 0.013ml/kg 되게 수컷 마우스에 단회 강제 경구투여한 결과에서는 투여후 12시간 동안 간장의 GSH 및 혈중의 ALAT(GPT) 활성도에 아무런 영향이 없었고 간과 신장의 병리조직학적인 변화도 관찰하지 못하였다고 보고하였는데 이는 본 실험에서 나타난 초기의 아무런 변화가 없었던 결과와 일치되는 것이지만 수용화에 대한 언급은 없었으며, Bachman<sup>4)</sup>이 보고한 즉각적인 변화와는 상반되는 것으로 측정된 지표의 차이는 있지만 더욱 연구해야 할 것이다. 한편 Hueper<sup>5)</sup>와 Topping et al<sup>6)</sup>은 MC가 분자량에 따라 생체에서 일으키는 반응이 다르다고 보고하였는데 상기의 경구투여에 의해 나타난 반응의 차이는 각 보고자가 사용한 MC의 분자량의 차이에 의한 것일 수도 있다고 사료된다.

이상의 결과로 보아 MC를 15일 이상 경구투여하였을 때 비장과 신장에서 나타난 변화는 MC의 직접적인 작용에 의한 것으로 사료되며 이는 독성시험에서 수용화된 MC를 부형제로 선택할 때 고려해 보아야 할 문제라고 사료된다.

## 결 론

MC의 경구 및 정맥내 투여가 rat의 간장, 비장 및 신장에 미치는 영향을 경시적으로 알아보고자 본 실험을 수행하였다. 1%의 MC를 경구투여로 100mg/kg되게, 정맥내 투여로 50mg/kg되게 매일 투여한 후 일반증상을 관찰하고 체중, 사료 및 음수 섭취량을 측정하였고 뇨검사를 실시하였으며, 투여 후 3일, 7일, 15일 및 28일에 부검하여 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량측정 및 부검소견과 병리조직학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 경구투여군에서는 시험 전 기간에 걸쳐 일반상태, 혈액학 및 혈액생화학적인 검사에서는 MC 투여에 의한 변화가 없었으나 투여 28 일에 부검한 동물군에서 비장의 상대장기중량의 증가( $p < 0.05$ )가 있었고, 투여 15일과 28일에 부검한 동물군에서 비장 및 신장의 사구체에서 포말성세포가 관찰되었다.
2. 정맥내 투여군에서는 체중증가와 사료섭취량의 억제가 있었고 음수섭취량의 증가가 있었으며 투

여 최종주에는 빈혈증상이 관찰되었다. 또 간장, 비장 및 신장의 상대장기 중량이 증가( $p < 0.01$ )하였으며 혈액학적인 검사에서는 적혈구수, hemoglobin량, 헤마토크리트치, 평균적혈구해모글로빈량(MCH)이 감소( $p < 0.01$ )하였다. 혈액생화학적인 검사에서는 총콜레스테롤, BUN 및 creatinine의 농도가 증가( $p < 0.01$ )하였고 단백질과 혈당의 농도( $p < 0.05$ ), AST와 ALP의 활성도가 감소하였다. 병리조직소견에서는 간장의 granuloma, sinusoid의 확장, Kupffer cell의 비대 및 공포의 함유가 관찰되었고, 비장의 granuloma, 골수의 조절기능의 항진, 총혈 및 포말성세포가 관찰되었으며 신장의 사구체에 포말성세포, Bowman's capsule과 사구체 사이 공간의 협착 및 세뇨관의 확장이 관찰되는 사구체신염 소견이 관찰되었다. 이러한 상기의 소견들은 경시적으로 더욱 심하게 관찰되었다.

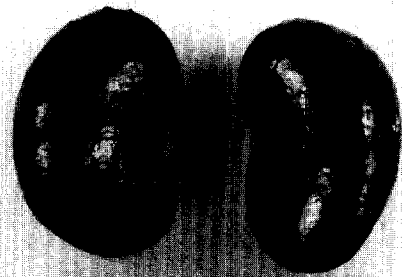
이상과 같은 결과로 볼 때, MC를 비경구적으로 투여되는 물질의 부형제로 사용되는 것은 부적합하다고 사료되며 경구적으로 적용될 경우에도 수용화되어 장기적으로 투여되면 직접적으로 비장과 신장에 독성학적인 변화를 일으킬 수 있다고 판단된다.

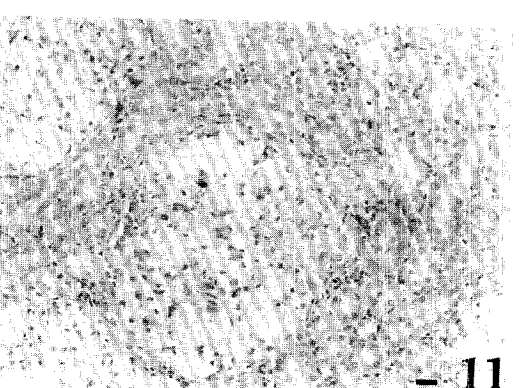
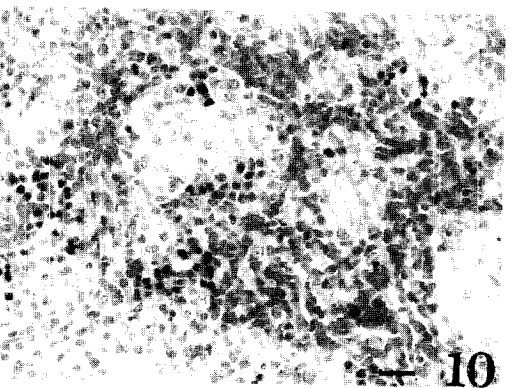
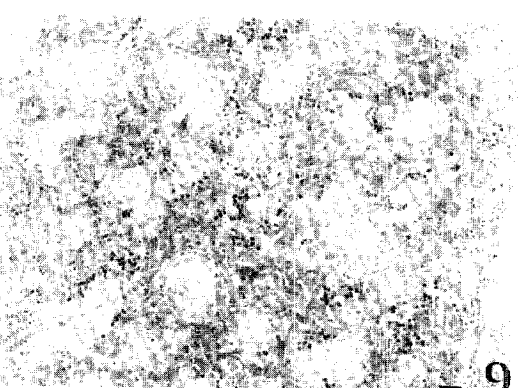
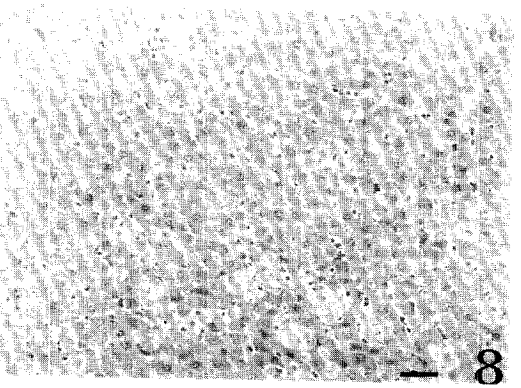
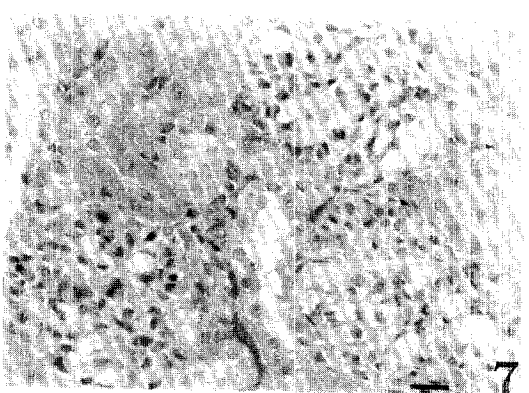
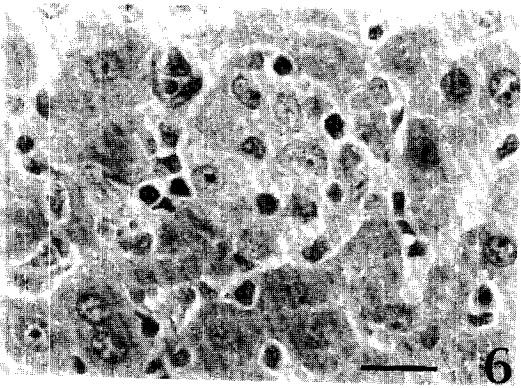
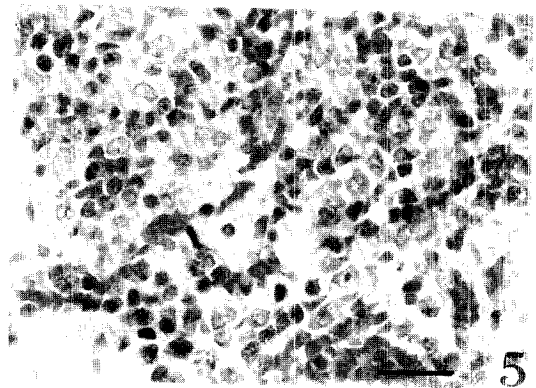
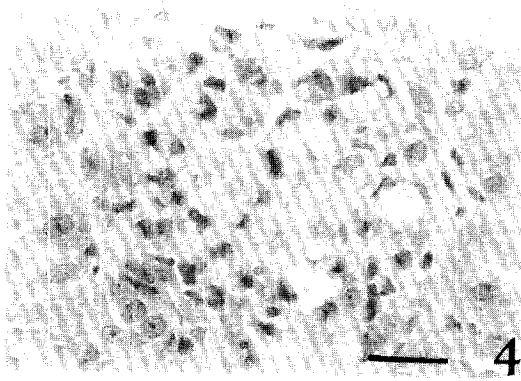
## 참 고 문 헌

1. 한국약학대학협회 약전분과회. 대한약전 제5개정. 제1, 2부 해설 2판. 서울: 문성당, 1987; 1086-1087.
2. Genaro AR. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th ed. Easton Pensilbania: MACK publishing Co., 1990; 1306-1307.
3. Heupper WC. Reaction of the blood and organs of dogs after intravenous injections of solutions of methyl cellulose of graded molecular weights. *Am J Path* 1944; 20: 737-771.
4. Palmer JG, Eichward ES, Catwright GE, et al. The experimental production of splenomegaly, anemia and leucopenia in albino rats. *Blood* 1953; 8: 72-80.
5. Hall CE, Hall O. Glomerulonephritis and hypertension produced by parenteral administration of methylcellulose. *Am J Path* 1962; 40: 167-183.
6. FAO/WHO. Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, anticaking agents and certain other Substance, expert committee on food additives. *Wld Hlth Org tech rep Ser* No. 1974; 539: 301-315.
7. Braun WH, Ramsey JC, Gerbring PJ. The lack of significant absorption of methylcellulose, viscosity

### Legends for figures

- Fig 2. A cross section of the spleen from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 28 days. Note enlargement and rough cutting surface. Scale=3cm.
- Fig 3. The kidney from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 28 days. Note yellowish discoloration, enlargement and rough surface. Scale=3cm.
- Fig 4. A microscopic picture of the kidney from a male rat treated orally with 100 mg/kg methylcellulose for 15 days. The glomeruli contain a few foamy cells. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 5. A microscopic picture of the spleen from a male rat treated orally with 100 mg/kg methylcellulose for 28 days. The red pulp contains a few foamy cells. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 6. A microscopic picture of the liver from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 3 days. The Kupffer cells show mild granulomatous and hypertrophic changes. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 7. A microscopic picture of the kidney from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 7 days. The glomeruli contain foamy cells. The spaces between Bowman's capsules and the glomeruli become narrower. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 8. A microscopic picture of the liver from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 28 days. The Kupffer cells show severe granulomatous and hypertrophic changes. The sinusoids appear dilated. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 9. A microscopic picture of the spleen from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 28 days. Granuloma, increased extramedullary hematopoiesis and congestion are noted in the red pulp. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 10. A high magnification of an area of photo 9. Granuloma is usually composed of many foamy cells. Increased extra- medullary hematopoiesis and congestion are prominent. There are many foamy cells scattered in the red pulp. H&E stain, Bar=200 $\mu$ m.
- Fig 11. A microscopic finding of the kidney from a male rat treated intravenously with 50 mg/kg methylcellulose for 28 days. Many large foamy cells in the glomeruli, dilated tubules, little spaces between Bowman's capsules and the glomeruli are observed. H&E stain, Bar=100 $\mu$ m.





- 3300 cp from the gastro-intestinal tract following single and multiple oral doses of the rat. *Food Cosmet Toxicol* 1974; 12: 373-376.
8. Johnson IT, Gee JM, Brown JC. Plasma enteroglucagon and small bowel cytokinetics in rat fed soluble nonstarch polysaccharides. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 1004-1009.
  9. Jenkins DJA, Jenkins MJA, Wolever TMS, et al. Slow release carbohydrate: Mechanism of action of viscous fibers. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986; 1: 237-241.
  10. Elsenhans B, Blume R, Caspary WF. Long-term feeding of unavailable carbohydrate gelling agents. Influence of dietary concentration and microbiological degradation on adaptive response in the rat. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1837-1848.
  11. Topping DL, Oakenfull O, Trimble RP, et al. A viscous fiber(methyl-cellulose) lowers blood glucose and plasma triacylglycerols and increases liver glycogen independently of volatile fatty acid production in the rat. *British J Nutr* 1988; 59: 21-30.
  12. Szend B, Jeney A, Lapis K. Methylcellulose prevents the regression of carbon tetrachloride induced liver fibrosis and cirrhosis in rats. *J Toxicol & Environm Healt* 1990; 29: 59-63.
  13. Hayes AW. *Principles and methods of toxicology*, 2nd ed. New York : Raven Press, 1989; 174-176.
  14. CIREP: Final report on the safety assessment of hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxy-propylmethylcellulose and cellulose gum *J Am Coll Toxicol* 1986; 5: 1-59.
  15. 山本博昭, 今井俊介, 筒井一男, 谷口雄三: ラットに對はる methylcelluloseの 經口, 服腔 および 靜脈内 投與による標的臓器の病理學的變化, 1982 實驗動物 技術, 第17卷 2號 1982; 79-84.
  16. Hayes AW. *Principles and methods of toxicology*, 2nd ed. New York : Raven Press, 1989; 485-519.
  17. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. *The laboratory rat, Volume I* ; Biology and diseases, 1st ed. New York : Academic press, 1979; 105-121.
  18. Anderson JW, Chen WL. Plant fiber carbohydrate and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 346-363.
  19. Rowley DA, Fitch FW, Bye IJ. Anemia produced in the rat by methylcellulose. *Arch Path* 1962; 74: 331-339.
  20. Judd PA, Truswell AS. The hypocholesterolaemic effects of pectins in rats. *British J Nutr* 1985; 53: 409-425.
  21. Bachman E, Weber E, Post M, et al. Biochemical effect of gum arabic, gum tragacanth, methylcellulose, and carboxymethylcellulose-Na in heart and liver. *Pharmacol* 1978; 17: 39-49.
  22. Jacobs LR. Effect of dietary fiber on mucosal on mucosal growth and and cell proliferation of oat bran, pectin and gur with total fiber deprivation. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 954-960.
  23. Kritchevsky D. Dietary fiber and other dietary factors in hypercholesteremia. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 979-984.
  24. Scoglund LA, Ingebrigtsen K and Nafstad I. Effect of methylcellulose on hepatic glutathione levels and plasma ALAT following single oral administration to male BomNMRI mice. *General Pharmacol* 1986; 18: 497-499.
  25. Brooks, RR, Pong SF. Effect of fasting, body weight, methylcellulose and carboxymethylcellulose on hepatic glutathione levels in mice and hamsters. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 589-594.