

사염화탄소와 Dimethylnitrosamine의 반복투여가 백서간의 형태학적 변화에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 병리학교실

이 태 숙

서 론

산업의 발달과 더불어 많은 화학약품이 일상생활에 널리 사용하게 되어 이들 약품에 의한 중독 또는 공해들이 빈번히 발생하게 되었다. 예컨대 사염화탄소는 화학용매, 방화제, dry cleaning, 병동세 등 또 과거에는 의약품으로도 많이 사용되어 왔다. 또 Dimethylnitrosamine(이하 DMN이라 약기함)은 방부제로 많이 이용되어 왔던 물질로 이들 사염화탄소나 DMN은 동물체에 흡수되면 간장의 간소엽의 중심대에 피사성병변을 초래하며 그 정도가 심하면 그 개체는 사망케 된다. 실험적으로 사염화탄소를 대량(1.2ml/kg이상) 동물에 투여하면 간소엽의 중심대에 지방변화를 동반하는 심한 응고성 피사를 초래하여 수일내에 사망하게 된다.¹⁻³⁾ 또 DMN을 대량(60mg/kg이상) 투여하면 간소엽의 중심대에 심한 출혈성 피사성병변을 일으켜 수일내에 사망하게 된다.⁴⁻⁶⁾ 이러한 강력한 간독의 Sublethal dose의 반복투여가 동물의 간장에 미치는 형태학적 변화를 연구, 관찰하기 위하여 백서를 실험동물로 하여 사염화탄소와 DMN을 수회²⁻³⁾ 복강내로 투여하여 한 군과 1회 투여한 동물의 간에 나타나는 변화를 비교, 관찰하여 그 결과를 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. 실험동물

본 실험에 사용된 동물은 생후 10~15주이고 체중이 150~200gm 정도의 Sprague-Dawley종의 수백서로서 1주일이상 기본배합 사료로 사육하면서 견강한 것만을 선택하여 실험에 이용하였다.

2. 실험방법

1) 사염화탄소 투여군

일본 화평순약 공업주식회사제의 사염화탄소를 olive-유에 20%로 희석하여 체중 kg당 0.4ml를 ether경 마취하에 복강내에 주입하였다.

(1) 정상군: 사염화탄소대신 동량의 생리식염수를 주입한 군

(2) 사염화탄소 1회 투여군:

(3) 사염화탄소 2회 투여군: 사염화탄소를 3일 후에 반복 주입군

(4) 사염화탄소 3회 투여군: 2회주입 3일 후에 반복 주입군

2) DMN 투여군

본 실험에 사용된 DMN은 미국 Eastman Kodak 회사제로서 생리식염수에 1%의 비율로 희석하여 체중 kg당 40mg을 ether경 마취하에 복강내에 주입하였다.

(1) 정상군: DMN대신 동량의 생리식염수를 투여한 군

(2) DMN 1회 투여군: DMN 40ml/kg 1회 투여군

(3) DMN 2회 투여군: 3일 후에 반복투여한 군

(4) DMN 3회 투여군: 2회 투여 3일 후에 다시 반복투여한 군

상기한 방법에 의하여 약물처리한 동물들은 마지막 약물투여후 사염화탄소 투여군의 동물들은 제1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 14일, 그리고 28일 후에, 그리고 DMN 투여군의 동물들은 제1일, 2일, 3일, 6일, 10일, 15일, 21일 그리고 28일 후에 각군에서 각각 2마리씩 도살하여 조직병리학적 검시에 제공하였다.

3. 조직표본 작성

도살된 각 실험동물은 간을 적출하여 깨끗이 수세한 후 10% buffered neutral formalin에 24~48 시간동안 충분히 고정한 다음 우중엽(right median lobe), 그리고 좌측엽(left lateral lobe)에서

간세포를 각각 현미경 관찰하여 동양방법에 의하여 paraffin포매를 거쳐 5 μ 미만의 두께로 박산하여 hematoxylin-cosin염색, PAS 및 Masson trichrome 등의 특수염색을 필요에 따라 시행하여 병리조직학적 병변을 광학현미경으로 검지하였다.

4. 판 독 법

1) 사염화탄소 투어군

(1) 지방변성 및 피사성병변 : 사염화탄소의 급성 증독시에 나타나는 지방변성이나 피사성병변은 간소엽의 중심부로부터 시작하여 심해지면 점차 간소엽의 중심대, 나아가서는 말초대까지 파급하게 된다. 그래서 이 병변의 정도가 아주 경하여 간소엽의 중심정맥 주위에 국한된 것을 I, 간소엽의 중심대 전역에 걸쳐 병변일 경우 II, 간소엽의 절반 가까이 파급된 경우 III, 그리고 그 병변이 상당히 심하여 간소엽의 2/3정도까지 파급하였을 때 IV로 각각 표기하였다.

(2) 간세포와 동양세포의 재생 : 간소엽의 후속분화로서 피사성 간세포가 제거되고 같이 간세포의 분열과 재생이 일어나고 동시에 간세포색의 골지구조물 역할을 하는 동양세포들의 재생이 일어난다.

이들 세포들은 간세포의 긴장한 부위의 세포로부터 재생되어 간소엽의 중심정맥쪽으로 연결되어 재생이 완성된다. 그래서 이들 세포가 왕성히 재생하여 중심정맥에 완전히 연결될 때 III로, 활발히 재생하고 있으나 아직 완전히 중심정맥에는 연결되지 않는 상태일 때 II, 퇴행성 병변수위에서 비교적 활발한 재생이 일고 있을 때 I, 그리고 재생은 하고 있으나 그 정도가 경미한 경우를 IV로 각각 표기하였다.

(3) 간소엽의 재구성 : 간세포와 동양세포들의 재생이 있은후 재생된 세포들에 의해 거의 완전한 간소엽이 구성되었을 때 III, 간소엽의 4/5 이상을 재구성하고 있을 때 II, 3/4 이상을 재구성하고 있을 때 I, 그리고 재생정면화는 활발하지만 간소엽의 재구성이 1/2정도일 때를 각각 I로 표기하였다.

2) DMN 투어군

(1) 출혈성 피사성병변 : DMN의 급성증독시에 나타나는 출혈성 피사성병변은 간소엽의 중심대부터 시작하여 심해지면 점차 간소엽의 말초대까지 파급하게 된다. 그래서 이 병변의 정도가 아주 경하여 간소엽의 중심대의 중심정맥 주위에 국한된 것을 I, 간소엽의 중심대 전역에 걸쳐 병변일 경우 II, 간소엽의 1/2가까이 파급된 경우를 III, 그리고 그 이상의 부위까지 파급된 심한 것을 IV로 각각 표기하였다.

(2) 간세포와 동양세포의 재생 : 간소엽의 피사성병변이 치유되면서 피사성세포들은 제거되고 긴장한 간세포에서 분열과 재생이 일어난다. 동시에 간세포색의 골지구조물 역할을 하는 동양세포들의 재생이 일어난다. 이들 세포들은 재생하여 간소엽의 중심정맥쪽으로 연결되어 간소엽의 재구성이 완성된다. 그래서 이들 세포가 왕성히 재생하여 중심정맥에 완전히 연결될 때 III로, 활발히 재생하고 있으나 아직 완전히 중심정맥에는 연결되지 않는 상태일 때 II, 피사성병변은 거의 소실되고 그 주위에서 비교적 활발히 재생이 일어나고 있을 때 I, 그리고 재생은 하고 있으나 그 정도가 경미한 경우를 각각 IV로 표기하였다.

(3) 간세포의 증식성 또는 비대성 변화 : 간세포의 증식성 또는 비대성 변화는 간세포 개개의 세포 크기가 커지고, 동시에 핵도 커지며, 핵소체도 커진다. 또 이러한 변화가 점차 심해지면 간소엽 전체에 파급하게 되고 궁극에는 동양성 병변으로 전환하게 된다. 그래서 이러한 증식성 변화가 간소엽의 중심정맥 수위에 국한될 때 I, 그 정도가 약간 심해져서 간소엽의 중심대에 파급할 때 II, 간소엽의 중심대까지 파급할 때 III, 그리고 간소엽의 거의 전역에 파급할 때를 IV로 각각 표기하였다.

(4) 간세포의 증식 : 간소엽의 피사성병변이 완전히 치유되어 간세포와 동양세포들의 재생이 완전하게 되면 간소엽의 재구성이 완성되며 간세포의 증식은 일어나지 않는다. 그러나 간세포나 동양세포들의 재생이 불충분한 경우에는 간세포의 증식이 되어 나중에는 간경변증으로 진행하게 된다. 그래서 간세포의 증식이 간소엽의 중심정맥 주위에서 아주 경미하게 일어나고 있을 때 I, 중심대에 파급할 때 II, 중간대까지 파급할 때 III, 그리고 그 정도가 상당히 심하여 인근 간소엽까지 파급하고 있을 때 IV로 각각 표기하였다.

성 적

1. 사염화탄소 투어군들에 있어서의 병리조직학적 병변

1) 사염화탄소 1회 투어군 : 0.4ml/kg의 사염화탄소를 1회 투여한 백서의 간에 있어서의 병변은 지방변성과 피사성병변은 제 1일에서 중등도로 나타났고 2일에서 3일사이에는 고도로 나타났으며 이후 점차 경미해져서 7일 이후에는 거의 없어졌다. 간세포와 동양세포의 증식성 변화는 2일과 3일에서 경

하게 나타나서 5일과 7일에서 왕성하게 나타나서 이후 간소염의 재구성이 완료되는 10일경부터는 자연소실되었다. 간소염의 재구성은 5일경부터 경하게 나타나서 7일에는 중등도로, 그리고 10일경부터 고도로 나타나서 이후 거의 정상상태로 되었다(Table 1).

2) 사업화탄소 2회 투여군 : 사업화탄소 0.4ml/kg을 2회 주입한 군에서는 지방변성은 1일과 3일 사이서 경하게 나타났다가 이후 점차 그 정도는 경미해져서 14일부터는 볼 수 없었다. 피사성병변은 2일과 5일사이에서 경하게 나타났으며, 7일에서 아주 경미하게 나타났다가 이후 소멸하였다. 간세포와 동양세포의 재생성 변화는 2일부터 중등도로 나타나서 3일에 고도로 활발하게 발현하여 5일경부터 점차 경하게 되어 7일부터는 자연소실되어 간소염의 재구성이 완성되었다. 간소염의 재구성은 3일경부터 경하게 이루어지기 시작하여 5일경에는 거의 정상상태로 완성되었다(Table 2).

3) 사업화탄소 3회 투여군 : 사업화탄소 0.4ml/kg을 3회 주입한 군에 있어서 지방변성은 1일에 고도로 나타나서 2일에는 중등도로, 그리고 3일부터

는 경미해져서 5일경부터는 완전히 소실되었다. 피사성병변은 1일과 2일에 중등도로 나타났다가 3일부터 경도로, 그리고 이후 점차 경미하여져서 7일경부터 완전히 소실되었다. 간세포와 동양세포의 재생성 변화는 1일부터 경미하게 나타나서 2일부터 10일까지 계속 경하게 나타나서 14일경부터는 점차 약화하여 자연소실되었다. 간소염의 재구성은 3일경부터 경도로 나타나기 시작하여 5일은 중등도로, 그리고 7일부터 왕성하게 나타나서 이후 거의 정상상태로 완성되었다(Table 3).

2. DMN 투여군들에 있어서의 병리조직학적 병변

1) 40mg/kg의 DMN을 1회 투여한 실험군에 있어서의 병리조직학적 조건 : 간소염에 나타나는 출혈성 피사성병변은 실험 1일에 중등도로 나타났다가 2일에는 경도로, 그리고 3일에는 아주 미약하게 되어 이후 소실하였다.

간세포와 동양세포들의 재생성 변화는 실험 2일에 경도로 나타났고 3일에 중등도, 그리고 6일에 고도로 나타나서 이후 간소염의 재생 및 재구성이

Table 1. Histopathologic changes of the liver in the rats treated with CCl₄, 0.4ml/kg, single, intraperitoneally

Lesions	Duration (day)							
	1	2	3	5	7	10	14	20
Fatty change of H.C.	#	###	###	#	±	—	—	—
Necrosis of liver	#	###	###	+	—	—	—	—
Regeneration of H.C. & S.C.	—	+	+	###	###	±	—	—
Reorganization of H.L.	—	—	—	+	#	###	N	N

* — : Negative, ± : Faint positive, + : Mild positive, # : Moderate positive, ### : Marked positive
 N : Normal architecture
 H. C. : Hepatic cell, S. C. : Sinusoidal cell, H. L. : Hepatic lobule

Table 2. Histopathologic changes of the liver in the rats treated with CCl₄, 0.4ml/kg, twice, intraperitoneally

Lesions	Duration (day)							
	1	2	3	5	7	10	14	20
Fatty change of H.C.	+	+	+	±	±	±	—	—
Necrosis of liver	—	+	+	+	±	—	—	—
Regeneration of H.C. & S.C.	—	#	###	+	—	—	—	—
Reorganization of H.L.	—	—	+	###	###	N	N	N

Table 3. Histopathologic changes of the liver in the rats treated with CCl₄ 0.4ml/kg, triple, intraperitoneally

Lesions	Duration (day)							
	1	2	3	5	7	10	14	20
Fatty change of H.C.	III	IV	+	-	-	-	-	-
Necrosis of liver	II	II	+	+	-	-	-	-
Regeneration of H.C. & S.C.	+	+	+	+	+	+	+	-
Reorganization of H.I.	-	-	+	II	III	III	N	N

위장장애에 비로 소실되었다.

간세포의 증식성 변화는 실험 제 2일과 3일에 경도로 나타나서 6일과 10일까지는 중등도로 되었다가 이후 점차 강하게 되어 28일에는 거의 나타나지 않았다. 그리고 섬유화는 이 군에서는 볼 수 없었다 (Table 4).

2) 40mg/kg의 DMN을 2회 투여한 실험군에서의 병리조직학적 소견 : 간소엽에 나타나는 출혈성 괴사성병변을 실험 제 1일과 2일에서만 강하게 나타냈으며 제 3일과 6일에는 아주 경미하게 되었다가 이후 소실하였다.

간세포와 동양세포들의 재생성 변화는 실험 제 1일에 아주 경미하게 나타나서 2일에는 중등도로, 그리고 제 3일부터 10일까지는 고도로 나타나서 간소

엽의 재생과 재구성이 완성되어 이후 지연소실되었다.

간세포의 증식성 변화는 실험 제 1일에 강도로 나타나서 2일부터 6일까지는 중등도로, 그리고 10일경에는 고도로 나타났고 15일부터 21일까지는 다시 중등도로 되어 28일에는 경도로 나타났다. 한편 간소엽의 섬유화는 본 실험군에서는 거의 나타나지 않았다 (Table 5).

3) 40 mg/kg의 DMN을 3회 투여한 실험군에서의 병리조직학적 소견 : 간소엽의 출혈성 괴사성병변은 실험 1일과 2일에서 중등도로 나타났다가 3일에는 경도로, 그리고 6일에는 아주 경미하게 되어 이후 소실하였다.

간세포와 동양세포의 재생성 변화는 실험 제 1일에 경미하게 나타나고 2일에는 중등도로, 그리고 3일

Table 4. Histopathologic changes of the liver in the rats treated with 40mg/kg of DMN, single, intraperitoneally

Lesions	Duration (day)							
	1	2	3	6	10	15	21	28
Hemorrhagic necrosis of H.I.	II	+	+	-	-	-	-	-
Regeneration of H.C. & S.C.	-	+	II	III	-	-	-	-
Fibrosis	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperplasia of H.C.	-	+	+	II	II	+	+	-

Table 5. Histopathologic changes of the liver in the rats treated with 40mg/kg of DMN, twice, intraperitoneally

Lesions	Duration (day)							
	1	2	3	6	10	15	21	28
Hemorrhagic necrosis of H.I.	+	+	+	+	-	-	-	-
Regeneration of H.C. & S.C.	+	II	III	III	III	-	-	-
Fibrosis	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperplasia of H.C.	+	II	II	II	III	II	II	+

Table 6. Histopathologic changes of the liver in the rats treated with 40 mg/kg; of DMN, triple, intraperitoneally

Lesions	Duration (day)							
	1	2	3	6	10	15	21	28
Hemorrhagic necrosis of H.L.	#	#	+	±	—	—	—	—
Regeneration of H.C. & S.C.	±	#	###	###	—	—	—	—
Fibrosis	—	—	±	+	#	+	+	—
Hyperplasia of H.C.	#	#	#	###	###	###	###	###

에서 6일까지는 아주 활발하게 나타나서 간소엽의 재생과 재구성이 완성되고 이후 자멸소실하였다.

간세포 증식변화는 실험 제 1일에서 3일까지 중등도로, 그리고 이후 28일까지 계속해서 고도로 나타났다.

간소엽의 섬유화는 실험 제 3일경에 경미하게 나타나서 6일에는 경도로, 그리고 10일에는 중등도로 나타나다가 15일에서 21일까지 경도로 퇴임다가 이후 소실하였다(Table 6).

고 찰

간염의 발달에 의해 여러가지 화학약품들에 의해 서 발생하는 인체에 대한 독작용도 오래전부터 많이 거론되어 왔다. 사염화탄소는 의약품, 화학약품 또는 방화제 등으로 일상생활에 사용되었고, 또 Dimethylnitrosamine (이하 DMN이라 약기함)은 1920년경부터 방부제로 많이 사용되어 오던중 인체에 대한 독성이 있다는 것이 판명되었다.⁴⁻⁶⁾

사염화탄소는 동물체의 피부, 호흡기 또는 위장관 등을 통해 흡수되며 대량인 경우에는 간에 심한 변성 및 괴사를 초래하는 간독증이 확인되었다.¹⁻³⁾

이 물질은 동물체내에 흡수되면 주로 간장에서 배자가 이루어지며 사염화탄소의 간에 대한 독작용은 사염화탄소에 의한 직접적인 작용이 아니고 사염화탄소가 간세포의 Smooth endoplasmic reticulum 내에서 mixed function oxidase system의 효소에 의해서 CCl₃로 전환되어 이 CCl₃의 독작용에 의해서 간세포의 지방변성이나 괴사성병변이 초래된다고 한다.⁷⁾

흰쥐 사염화탄소와 비슷한 독작용을 가지는 Dimethylnitrosamine 중독시 적당량의 사염화탄소를 전치치하면 DMN의 간에 대한 독작용이 약화된다고 한다.⁸⁻¹⁵⁾ 그렇지만 사염화탄소나 DMN 그 자체를 전치치하는 뜻에서 Sublethal dose를 2회까지 3회 반복투여함으로써 나타나는 간의 조직병리

학적 병변을 비교, 관찰하기 위해서 본 실험을 시도하였던 것이다.

사염화탄소를 투여한 동물에 있어서 간의 병변은 본 실험결과에서 보는 바와 같이 사염화탄소 1회 투여한 군에서의 간세포에 나타나는 지방변성이나 괴사성병변은 1일부터 중등도로 나타나서 2일 및 3일에서는 심하게 나타났으며 5일 이후부터는 점차 경감되어 없어졌다(Table 1). 이에 비해서 사염화탄소를 2회 투여한 군에서는 이들 병변이 1일부터 경하게 나타나서 3일까지 5일까지 경하게 나타났다가 이후 점차 약화 소실되었다(Table 2). 또 사염화탄소를 3회 투여한 군에 있어서는 이들 병변이 1일부터 중등도 또는 고도로 나타났다가 3일경부터는 경하게 또는 약화되어 이후 소실되었다(Table 3). 이들 병변을 1회 투여한 군의 그것과 비교해 보면 2회 또는 3회 투여한 군에서는 1회 투여한 군에 비해 약간 경하게 나타나고 또 소멸기간도 약간 짧은 경향을 볼 수 있었다.

이상의 실험결과를 고찰해 보면 사염화탄소 0.4ml/kg를 1회 투여한 군에서 나타나는 간세포의 퇴행성병변에 비해 2회 또는 3회 반복투여한 군에서 나타난 병변의 정도가 경하고 또 이들 병변이 최퇴되는 기일도 약간 빠른 경향을 보여주고 있다.

실험적으로 DMN을 동물에 투여하면 이 물질은 간장에 비교적 고르게 분포되나 그 독성작용은 주로 간세포에서만 일어나며 특히 간소엽의 중심대에 출혈성 괴사성병변을 유발시키며 그 정도가 심하면 간소엽 전역에 괴사되어 심하면 급사하게 된다. 또 이 물질을 투여한 후 장기간 지속하면 몇몇 장기에 중앙성병변을 초래한다는 것도 알게 되었다. Magec와 Barnes¹⁶⁾는 신장에 선종을 유발시킨다고 보고하였고 Lijinsky와 Epstein¹⁷⁾은 실험동물의 간장괴사도에 입을 발생시킨다고 하였다.

본 실험에서 DMN을 1회 투여한 동물의 간장에 일어나는 수병변은 중등도에서 정도의 간소엽의 출혈성 괴사성병변으로서 실험초기에 나타났다가 실험

3일까지 6일경부터는 소실되고 내진 간세포와 동양세포들의 재생은 3일과 6일경에 중등도 또는 고도로 활발히 일어나서 간세포의 재구성이 완성된다. 이 군에 있어서 간세포들의 증식성 변화는 실험 제 2일경부터 강하게 나타나서 6일과 10일까지 중등도로 되었다가 이후 점차 경하게 되어 소실하였다. 그래서 제 1군에 있어서의 간장의 병변은 출혈성 괴사성병변이 실험초기에 중등도 또는 경도로 나타나고 또 간세포의 증식성 변화도 경도에서 중등도로 나타남을 알 수 있다. DMN 2회 투여군에 있어서의 병변은 실험초기에 출혈성 괴사성병변이 경도로 나타나다가 점차 약화 소실되고 반대로 간세포의 증식성 변화는 실험 1일부터 경도로, 그리고 2일부터 6일까지는 중등도로, 그리고 10일에는 고도로 나타났다가 15일부터 중등도로 되어 점차 그 정도가 경하여졌다. 즉 DMN 2회 투여군에서는 간세포의 퇴행성병변보다는 증식성 또는 진행성 변화가 더 활발히 일어나고 있음을 알 수 있다.

한편 DMN 3회 투여군에 있어서의 간세포에 나타난 병변은 제 3세포에서 모든 바와 같이 출혈성 괴사성병변은 실험 1일과 2일에 중등도로 나타나서 이후 점차 경감되어 소실하였고, 이와 반대로 간세포의 증식성 변화는 실험초기부터 중등도에서 고도로 나타나서 실험종료시까지 계속되었다. 이들 증식성 변화는 아주 심하여 악성종양의 전단계를 암시해 주는 곳도 간혹 발견할 수 있었다. 그리고 DMN 3회 투여군에 있어서도 간세포의 파괴가 심하여 그 재생성 변화가 완전히 못하여 실험 제 6일과 15일 사이에 경도에서 중등도의 삼유회를 나타냈다. 그러나 실험말기에는 삼유회성 변화는 소실되고 간세포의 재구성은 정상과 같이 완전하였다.

상기한 문 실험을 요약해 보면 DMN의 1회 투여에 의해서는 간세포의 출혈성 괴사성병변이 경도에서 중등도로 나타나는 동시에 간세포의 증식성 변화도 역시 경도에서 중등도로 나타나서 지속기간도 비교적 짧았다. DMN을 2회 투여한 동물에서는 괴사성병변은 비교적 경도로 나타나지만 간세포의 증식성 변화도 중등도에서 고도로 나타나고 또 DMN 1회 투여군에 비해 오래 계속되었다. 그리고 DMN을 3회 투여한 군에서는 괴사성병변은 중등도 또는 경도인데 비해 증식성 변화는 대단히 심하고 오래 계속되었으며 심한 경우에는 악성종양의 전단계적 변화에 유사한 변화까지 나타내었다.

요 약

동물의 간세포에 심한 지방성병변과 괴사성병변을 일으키는 사염화탄소와 이와 비슷한 독작용을 가지고 동물의 간세포에 심한 출혈성 괴사성병변을 초래하는 Dimethylnitrosamine이 동일물질의 2~3회 반복투여에 의해서 어떠한 영향을 받는지와 비교, 관찰하기 위하여 체중 150~200gm의 백서를 실험동물로 사용하여 Sublethal dose의 사염화탄소(0.4 ml/kg)와 DMN(40mg/kg)을 1회, 2회 및 3회 복강내로 주입하여 간세포에 나타난 병리조직학적 병변을 요약하면 다음과 같다.

1. 사염화탄소를 1회 투여한 동물의 간세포에 있어서 지방변성 괴사성병변에 비해 2회 또는 3회 반복투여한 동물의 병변정도가 강하였고, 또 간세포나 동양세포의 재생성 변화도 더 빨리 일어났다.
2. DMN을 1회 투여한 동물에 있어서의 괴사성병변은 2회 또는 3회 투여한 군의 그것과 큰 차이는 없었지만 간세포의 증식성 변화는 DMN의 투여회수가 많을수록 비례해서 강하게 나타나는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

1. Moon, M. D. : The pathology of fatal carbon tetrachloride poisoning with special reference to the histogenesis of the hepatic and renal lesions. *Am. J. Path.*, 26 : 1041, 1950.
2. Setana, H. : Nephrosis due to carbon tetrachloride. *Arch. Intern. Med.*, 63 : 760, 1939.
3. Kim, K. S. : Cytopathological effects of carbon tetrachloride pretreatment on the acute hepatotoxicity of dimethylnitrosamine. *Chungnam Medical J.*, 7 : 358-369, 1980.
4. Barnes, J. M. and Magee, P. N. : Some toxic properties of dimethylnitrosamine. *Brit. J. Indur. Med.*, 11 : 67, 1954.
5. Bailie, M. J. and Christie, G. S. : The acute toxic action of dimethylnitrosamine on liver cells. *Biochem. J.*, 72 : 473, 1959.
6. Madden, J. W. : Dimethylnitrosamine induced hepatic cirrhosis: A new canine model of an ancient human disease. *Surgery*, 68 : 260, 1970.
7. Robbins, S. L., Cotran, R. S. and Kumar,

- V. : Pathologic basis of diseases, 3rd ed. Saunders Co., Philadelphia, 12 13, p. 450, 1984.
8. Plaa, G. L. and Glende, E. A. : Chemicals, drugs and lipid peroxidation. Am. Rev. Toxicol. Pharmacol., 16 : 125, 1976.
 9. Stenger, R. J., Miller, R. A. and Williamson, J. N. : Effects of phenobarbital Pretreatment on the hepatotoxicity of carbon tetrachloride. Exper. Path., 13 : 242, 1970.
 10. Stenger, R. J. and Johnson, E. A. : Further observation upon the effects of phenobarbital pretreatment on the hepatotoxicity of carbon tetrachloride. Exper. Molecul. Path., 14 : 220, 1971.
 11. Vorne, M. : Effects of phenobarbital on the restoration of impaired drug metabolism in carbon tetrachloride induced liver damage. Ann. Exp. Biol. Fenn., 49 : 143, 1971.
 12. Brouwers, J. A. H. and Emmelot, P. : Mitochondrial N-dimethylnitrosamine on amino acid incorporation into the proteins of rat livers and hepatomas. Exp. Cell Res., 19 : 467, 1960.
 13. Fiume, L., Campadelli-Fiume, G., Magee, P. N. and Hoelman, J. : Cellular injury and carcinogenesis : inhibition of metabolism of dimethylnitrosamine by aminoacetonitrile. Biochem. J., 102 : 601, 1970.
 14. Magour, S. and Nivel, J. : Effect of inducer of drug metabolizing enzymes of diethylnitrosamine metabolism and toxicity. Biochem. J., 123 : 2, 1971.
 15. Swann, P. F. : Cellular injury and carcinogenesis : the effect of a proteinfree high carbohydrate diet on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. Biochem. J., 124 : 283, 1971.
 16. Magee, P. N. and Barnes, J. M. : Induction of Kidney tumours in the rat with dimethylnitrosamine (N-nitrosodimethylamine). J. Path., Bact., 84 : 19, 1962.
 17. Lijinsky, W. and Epstein, S. S. : Nitrosamines as environmental carcinogens. Nature, 225 : 21, 1970.

--Abstract--

Morphologic Changes of Rat Liver Induced by Repeated Administration of Carbon Tetrachloride and Dimethylnitrosamine

Tae Sook Lee

*Department of Pathology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Carbon tetrachloride and dimethylnitrosamine, both potent hepatotoxic agents, affect the hepatic lobules with fatty changes and central necrosis, and hemorrhagic necrosis. To study the effects on morphologic changes of the hepatic lobules in cases of single and repeated treatment of both hepatotoxins, sublethal doses of carbon tetrachloride, 0.4 ml/kg, and dimethylnitrosamine, 40 mg/kg of rats were given intraperitoneally single, twice and triple. With interval of 3 days, and the results were as follows:

1. The fatty changes and central necrosis of the hepatic lobules were milder and more quickly disappeared in the rats with twice or triple treatment than single administration of carbon tetrachloride, and regenerative changes of hepatic and sinusoidal cells achieved faster in the rats with repeated administration of carbon tetrachloride than those with single treatment.

2. The hemorrhagic necrosis of the hepatic lobules was not significantly influenced by the times of DMN treatment, but the hyperplastic changes showed more active to animals, with multiple administration of DMN.