

흰쥐에서 니켈 및 카드뮴의 동시노출이 간에 미치는 영향

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소

차봉석 · 왕승준 · 장세진

— Abstract —

Hepatic Effect of Simultaneous Exposure to Nickel and Cadmium in Rats

Bong-suk Cha, Seung-jun Wang, Sei-jin Chang

*Department of Preventive medicine and Institute of Occupational Medicine,
Wonju College of Medicine, Yonsei University*

Objectives : This research was intended to verify hepatic effect of simultaneously combined exposure of nickel chloride and cadmium chloride with IPRL(Isolated Perfused Rat Liver) method.

Methods : AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), LDH(lactate dehydrogenase) and perfusion flow rate were used as the indicator of hepatotoxicity and oxygen consumption rate were used as the indicator of viability. 300(±50) g - weighted rats were allocated randomly to each group(control group, 50 μM · 200 μM separately exposure group of NiCl₂ and CdCl₂, simultaneously combined exposure group of NiCl₂ and CdCl₂) by 5, totally 35. Buffer which got out of liver was sampled and then biochemical indicator of hepatotoxicity was measured. In order to verify difference among groups, two way - repeated ANOVA was used. With comparing mean summation of separate exposure group with mean of simultaneous exposure group, possibility that combined effect could be synergistic effect was verified.

Results : AST, ALT, LDH increased in both of separate exposure group and simultaneous exposure group. Perfusion flow rate and oxygen consumption rate decreased but statistically significant difference among groups was not found. In each exposure group, AST, ALT, LDH, oxygen consumption rate of simultaneous exposure group increased more than sum of separate exposure group after any sampling time.

Conclusions : It was found that simultaneous combined effect could be synergistic effect through the biochemical indicator of hepatotoxicity.

Key Words : NiCl₂, CdCl₂, Hepatotoxicity, Simultaneous exposure, Synergistic effect

〈접수일 : 1999년 11월 4일, 채택일 : 2000년 2월 23일〉

교신저자 : 왕 승 준(Tel : 0371-741-0347, Fax : 0371-747-0409) E-mail : johnking@wonju.yonsei.ac.kr

* 이 연구는 1999년도 연세대학교 원주의대 직업의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

니켈은 일반인들도 음식을 통하여 하루에 0.3-0.6 mg 정도 폭로되는 물질로 주로 호흡기나 소화기를 통하여 체내에 흡수된다. 하지만 이 물질을 직접 다루는 일이 많은 사업장의 경우, 고폭로로 인한 건강상의 장애가 우려된다. 일반적으로 합금제품에 많이 포함되어 있으므로 그 생산공정 중 용융작업이나 판금작업에 종사하는 근로자들의 노출위험성이 크다. 이 밖에도 전기 및 전자제품 및 카드뮴-니켈 전지의 생산에 다량 이용되는 등 용도가 넓다.

카드뮴은 이미 인체에 대한 독성이 강한 것으로 잘 알려져 있는 물질로 합금 및 은도금 공정 등에 자주 이용된다. 이들 공정에서 카드뮴을 녹이는 작업에 직접 또는 간접적으로 관여하거나 판금작업, 알칼리 건전지 생산공정, 카드뮴 도료를 제작하거나 사용하는 공정 및 용접자들에게서 폭로의 위험성이 큰 것으로 알려져 있다.

실제적으로 합금공정이나 니켈-카드뮴 전지 생산공정에 종사하는 근로자들의 경우, 두 물질에 모두 노출될 가능성이 크다. 최근에는 카드뮴과 니켈에 대한 개별적인 간독성 뿐 아니라 두 물질의 복합효과에 대한 연구결과도 발표되고 있는데 Tandon 등(1984)은 흰쥐를 이용한 카드뮴과 니켈의 복합효과에 대한 실험에서 카드뮴 노출군 중에서 니켈에 미리 노출된 군의 소변에서 ALP, lactate dehydrogenase(LDH), GOT, GPT가 상대적으로 적게 배출됨을 확인하고 니켈의 보호효과에 대한 가능성을 시사했다. Khandelwal 등(1984)은 카드뮴을 미리 투여한 흰쥐에게 이후에 니켈을 투여한 경우, 혈장내 AST, ALT, LDH 등이 오히려 증가한다는 사실을 확인했다. Iscan 등(1992)은 흰쥐를 이용하여 카드뮴과 니켈을 개별적으로 투여한 군과 두 물질을 모두 투여했을 때 간에 미치는 효과를 비교하고자 했는데 복합적으로 투여(카드뮴을 먼저 투여한 후 니켈을 나중에 투여)한 군이 개별적으로 투여한 군에 비하여 ethylmorphine N-demethylase, aminopyrine N-demethylase, NADPH-cytochrome c reductase, cytochrome p-450 및 b5의 활성이 증가한다는 사실을 확인했다.

하지만 이전에 실시한 니켈과 카드뮴의 복합적 간

독성 효과에 대한 연구는 시간의 경과를 통하여 두 물질의 interaction을 확인하려는 목적의 연구였다. 실제로 니켈-카드뮴 전지의 생산공정과 같은 몇몇 공정에서 증기의 형태로 동시에 발생한다는 점을 감안할 때 동시노출에 대한 간독성 변화를 확인해 보아야 할 것이다. 또한 기존의 연구들이 실험상의 제한점(in vivo와 in vitro의 전형적인 단점)을 보완하지 못했다는 점에 이를 보완할 실험방법을 적용할 필요가 있다. 이에 이 연구에서는 Miller(1972)가 in vivo와 in vitro의 제한점을 보완한 방법으로 보고한 적출간 관류법(Isolated Perfused Rat Liver, IPRL)을 이용하였다. 즉, 노출농도의 수준에 따라 결과의 차이가 있을 수 있다는 가정하에서 Strubelt 등(1996)이 적출간 관류법을 이용한 카드뮴의 간독성 평가에 적용했던 투여 농도 즉, 50 μ M과 200 μ M에서 적출간 관류법을 통해 염화카드뮴 투여군과 염화니켈 투여군 및 이 두 물질을 동시에 첨가했을 때 간세포의 괴사정도를 반영하는 관류액내 transaminase 및 LDH, cholestasis의 가능성을 나타내는 관류속도의 변화를 확인함으로써 독성을 평가하고 간의 산소대사능력을 반영하는 산소소모율을 통해 간의 생존력을 평가하고자 하였다. 동시에 동시 투여군과 개별 투여군의 결과를 비교함으로써 동시 투여군에서의 독성의 변화 즉, 니켈과 카드뮴의 복합효과를 확인하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

약 300 g 정도인 Sprague-Dawley계 흰쥐를 대상으로 실험전 일주일 동안 실험실내의 환경(온도 및 습도)을 일정하게 유지하여 실험동물을 적응시키고 실험군은 각 물질에 대하여 대조군, 개별 노출군(50 μ M 및 200 μ M의 NiCl₂ 및 CdCl₂), 동시 노출군(50 μ M 및 200 μ M의 NiCl₂+CdCl₂)별로 5마리씩 할당하여 총 35마리를 연구대상으로 했다.

2. 실험방법

(1) 관류액 제조

NaCl 117, KCl 4.7, CaCl₂ 1.9, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.4, NaHCO₃ 24.8 mM을 혼합한 Krebs-Ringer bicarbonate buffer(KRB)를 관류액으로 사용한다. 온도 36°C에서 95% 산소와 5% 이산화탄

소를 충분히 공급하여 pH 7.4가 되도록 유지했다.

(2) 간적출

우선, 흰쥐의 복강내에 Na⁺ thiopental(40 mg/kg)를 주입하여 마취시킨 후 복부를 치골로부터 가슴 상부에 걸쳐 정중선으로 절개하고 담도와 간문맥이 잘 보이도록 장을 밖으로 꺼내 놓았다. 간의 소엽들을 살짝 위로 든 후 그 공간에 KRB 용액으로 적신 거즈를 대었다. heparine을 복부 하대정맥에 투입한 뒤 관류액이 채워진 폴리에틸렌 튜브(polyethylene tube 1.3 mm)를 간 문맥에 삽입한 후 신장정맥 위의 하대정맥과 간문맥의 pancreatic branch를 묶어 고정시켰다. 이어서 흉곽을 절개하여 노출시키고 같은 직경과 길이의 폴리에틸렌 튜브를 우심방을 경유하여 간이 위치한 쪽을 향하도록 삽입한 후 소화기관을 건드리지 않고 KRB 용액으로 씻어 가면서 횡경막을 따라 간을 도려냈다. 관류시스템 내부의 평판에 젖은 거즈를 끼워 놓은 뒤 그 위에 적출한 간을 올려 놓고 관류액을 넣은 후 가동시켰다. 간 적출시 관류액에는 계속해서 95%의 산소와 5%의 이산화탄소를 섞은 습한 공기로 산소를 공급하고 간문맥에 꽂은 관류관에 관류액을 통과시켜 간에 관류액이 흐르도록 한 뒤 흉곽에 꽂은 관류관을 통과하도록 했다. 이 관류관을 용기에 연결하여 재활용할 관류액을 수집하도록 하며 검은 부분이 없는 선홍색의 간을 유지하는지 계속 관찰하고 0.75 M의 탄산수소나트륨으로 관류액의 pH가 항상 7.4정도로 유지되도록 계속적으로 조절하면서 관류액의 유속을 측정하여 간의 상태를 점검했다.

(3) 관류속도의 측정

약 120 ml 정도의 KRB 용액을 이용해 관류를 실시했으며 관류압은 22 cmH₂O 정도가 유지되게 했다. 이때 Gilmont Flowmeter를 이용하여 대조군에서의 관류속도를 측정한 후 각 노출군별로 보정표를 이용하여 실제 관류속도를 계산했다.

(4) 물질 투여

순도 99% 이상의 CdCl₂와 NiCl₂를 사용하여 각각 50 μM과 200 μM의 수용액으로 제조하여 이 두 물질을 간문맥에 들어가는 관류액에 개별 투여 및 1:1 농도로 동시 투여했다.

(5) 간독성 측정

관류액을 시간별(0, 15, 30, 45, 60, 75, 90)로 수

집한 후 BM/Hitachi 747(Boehringer Mannheim)을 이용하여 36℃에서 Bermeyer(1986)방법으로 aspartate aminotransferase(AST), alanine amino-transferase(ALT), lactate dehydrogenase(LDH)를 측정했다.

(6) 산소소모율 측정

산소소모율은 산소추출율을, 간문맥의 관류속도와 간 무게를 측정하여 구하였다. 산소추출율은 간문맥으로 들어가는 산소포화도와 하대정맥으로 나가는 산소포화도의 차이이며, Biological oxygen monitor(YSI Model 53)를 이용하여 측정하였다. 간 무게는 관류를 시행하고 난 후 폴리에틸렌 튜브를 제거하여 저울에 올려 측정하였다.

3. 분석방법

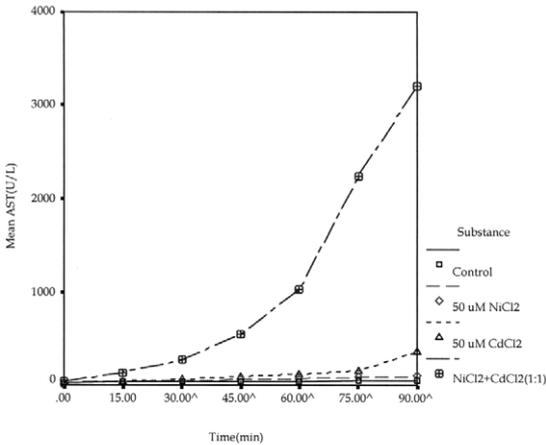
간독성 및 신선도의 변화는 각 측정치의 산술평균을 이용하여 꺾은 선 그래프로 표시하였다. 시간의 경과에 따른 집단(대조군, 개별 투여군, 동시 투여군)간의 차이를 확인하기 위하여 반복측정된 2요인 분산분석을 실시하였다. 유의수준은 0.05로 하였다. 동시 노출군에 있어서 독성증가의 경향성을 관찰하기 위해 각 지표에 있어서 시간대별로 개별 투여군의 대조군에 대한 증가폭의 합을 구하여 동시 투여군의 대조군에 대한 증가폭과 비교하였다.

결 과

연구결과는 크게 50 μM 농도에서와 200 μM 농도에서 니켈과 카드뮴의 개별 투여군과 동시 투여군을 비교한 결과로 구분하였다.

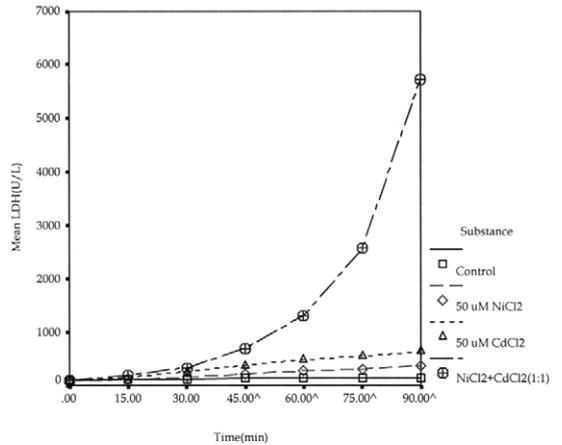
1. 50 μM의 니켈·카드뮴 개별 투여군 및 동시 투여군의 시간에 따른 간독성 변화 비교

50 μM 농도에서 시간의 경과에 개별 투여군보다 동시 투여군에서 AST의 농도가 급격히 증가하였으며 집단간에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였고 30분대 이후로는 동시 투여군의 AST 증가분이 단독적으로 투여한 경우의 합보다 더 크게 증가하였다(Fig. 1). ALT도 개별 투여군보다 동시 투여군이 시간의 경과에 따라 큰 폭으로 증가하였다. 집단간에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였으며



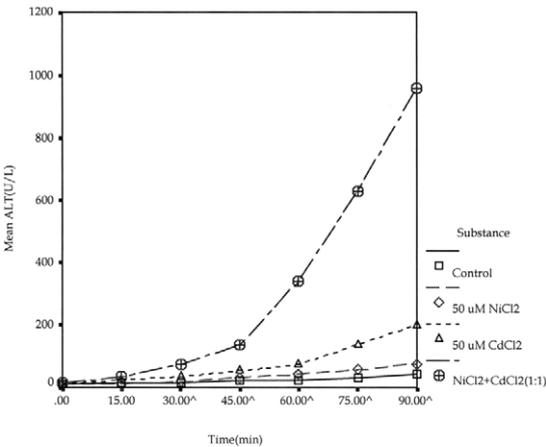
[^] : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 1. Variation of AST concentration with time in each control, 50 μ M CdCl₂, 50 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group (P<0.05).



[^] : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 3. Variation of LDH concentration by time in each control, 50 μ M CdCl₂, 50 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group (P<0.05).



[^] : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

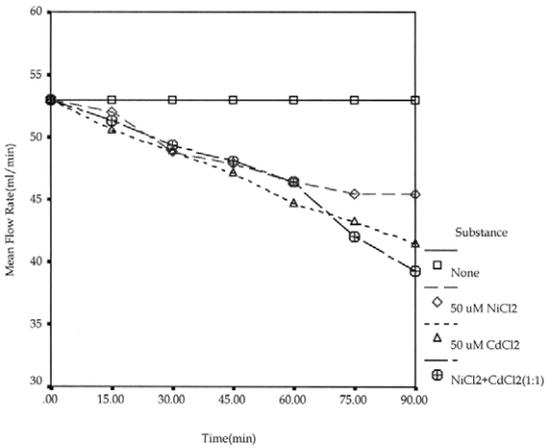
Fig. 2. Variation of ALT concentration by time in each control, 50 μ M CdCl₂, 50 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group (p<0.05).

30분대 이후로는 채취시간별로 동시 투여군의 ALT 증가분이 개별 투여군의 합보다 컸다(Fig. 2). LDH도 동시 투여군이 개별 투여군보다 시간의 경과에 따라 큰 폭으로 증가하는 양상을 보였으며 집단

간에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였고 45분대 이후로 동시 노출군의 LDH 증가분이 개별 투여군의 합보다 컸다(Fig. 3). 개별 투여군과 동시 투여군 모두 시간의 경과에 따라 관류속도가 감소하였으나 감소폭에 큰 차이가 없는 것으로 보였으며 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 4). 동시 투여군과 개별 투여군에 있어서 시간의 경과에 따라 산소소모율이 감소하였으나 감소 폭에 큰 차이를 보이지는 않았으며 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

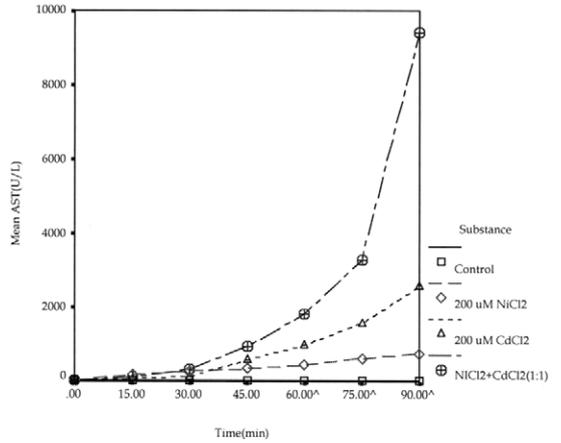
2. 200 μ M의 니켈·카드뮴 개별 투여군 및 동시 투여군의 시간에 따른 간독성 변화 비교

200 μ M의 농도에서 동시 투여군이 개별 투여군에 비하여 시간의 경과에 따라 AST의 증가폭이 급격히 넓어졌다. 집단간에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였으며 동시노출군의 AST 증가분이 개별 투여군의 합보다 크게 나타났다(Fig. 6). ALT도 동시 투여군이 개별 투여군에 비하여 시간의 경과에 따라 증가폭이 급격히 넓어졌다. 집단간에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였으며 45분대 이후로 동시노출군의 AST 증가분이 개별 투여군의 합보다 크게 나타났다(Fig. 7). LDH도



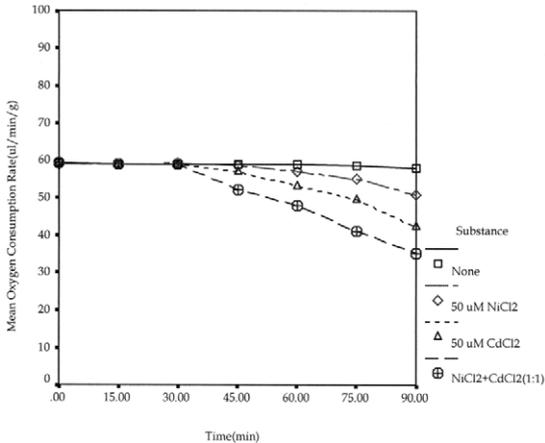
^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 4. Variation of buffer solution flow rate with time in each control, 50 μ M CdCl₂, 50 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group(P>0.05).



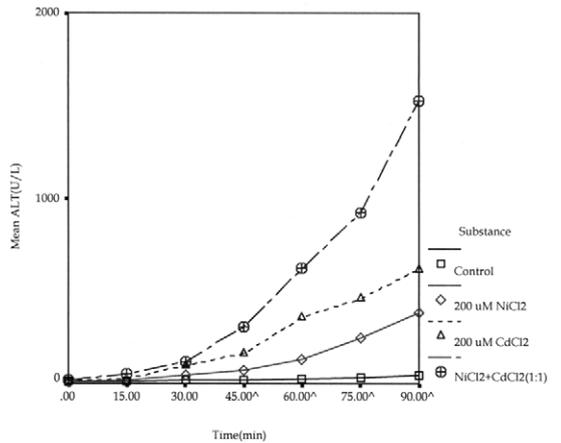
^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 6. Variation of AST concentration with time in each control, 200 μ M CdCl₂, 200 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group(P<0.05).



^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 5. Variation of oxygen consumption rate with time in each control, 50 μ M CdCl₂, 50 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group(P>0.05).

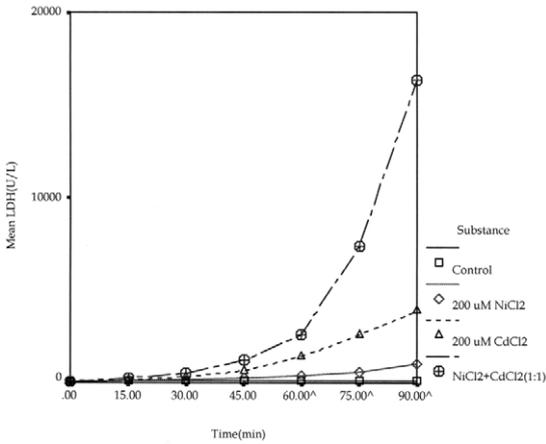


^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 7. Variation of ALT concentration with time in each control, 200 μ M CdCl₂, 200 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group(P<0.05).

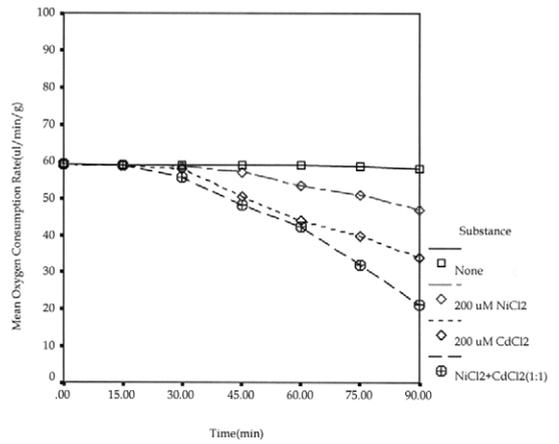
동시 투여군이 개별 투여군에 비하여 시간의 경과에 따라 증가폭이 급격히 넓어졌다. 집단간에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였으며 60분대 이후로 동시노출군의 LDH 증가분이 개별 투여군의 합

보다 크게 나타났다(Fig. 8). 개별 노출군 및 동시 노출군 모두 시간의 경과에 따라 관류속도가 감소하였으나 집단간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 9). 동시 투여군과 개별 투여군 모두 시간의



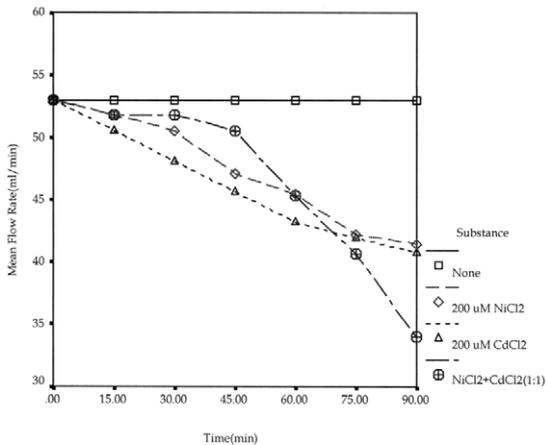
^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 8. Variation of LDH concentration with time in each control, 200 μ M CdCl₂, 200 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group (P<0.05).



^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 10. Variation of oxygen consumption rate by time in each control, 200 μ M CdCl₂, 200 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group (P>0.05).



^ : simultaneously combined exposure group > sum of separate exposure group

Fig. 9. Variation of buffer solution flow rate with time in each control, 200 μ M CdCl₂, 200 μ M NiCl₂, and simultaneously combined exposure group (P>0.05).

경과에 따라 산소소모율이 감소하였으나 집단간에 큰 차이가 없었으며 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 10).

고찰

서론에서 이미 기술한 바 있지만 이전에 실시한 두 물질의 복합적 간독성에 대한 연구는 니켈과 카드뮴을 시간적 간격을 두고 투여함으로써 물질간의 영향을 평가하였으나 이 연구는 두 물질이 동시 발생적으로 간독성에 미치는 영향을 관찰했다. 결과적으로 두 물질이 복합적으로 간에 어떠한 영향을 미치는지 개별 투여군과 동시 투여군의 ALT, AST, LDH, 관류속도, 산소소모율을 비교함으로써 상승작용의 가능성을 확인할 수 있었다.

니켈과 카드뮴의 복합적 간독성을 보기 위해 적출간 관류법을 이용한 연구는 찾아보기 힘들며 두 물질을 동시 투여한 경우의 간독성에 대한 연구는 다른 실험방법에서도 없는 것으로 보인다. Tandon 등(1984)과 Khandelwal 등(1984)은 생체내 연구를 통하여 폭로군의 혈장내에서 transaminase의 증가를 확인함으로써 복합적 효과를 설명하고자 했다. 이들 연구에 의하면 니켈이 카드뮴이 간독성을 감소시키고 카드뮴이 니켈의 간독성을 증가시키는 것으로 나타났으나 이 연구에서 동시투여시의 간에 대한 영향을 살펴 본 결과 두 물질간에 간독성에 대

한 상승작용이 의심된다.

간독성에 대한 연구는 표적기관이 간이므로 간에 영향을 줄 수 있는 다른 기관의 영향을 배제할 필요가 있다. 이러한 측면에서 이 연구에서는 적출간 관류법을 적용하였다. 이 방법은 간의 생리 및 병태생리를 연구하는 가치있는 도구이며, 다른 유효한 기법(예: liver slices, isolated and cultured cells, isolated and cultured cells, isolated organelles)과 함께 간기능을 평가하는 중요한 실험방법이다. 적출간 관류법의 장점은 생체 내(in vivo) 모델과는 달리 관류액으로 시료를 반복해서 얻을 수 있고, 검사물질을 여러 가지 농도로 간에 쉽게 노출시킬 수 있으며, 생체 내에서는 불가능한 온도변화를 줄 수 있기 때문이다. 또한 다른 기관계(organ system)와 혈장성분 및 신경-호르몬 효과(neural-hormonal effect)로부터 독립적으로 실험을 수행할 수 있다. 그 외에도 다른 생체 외(in vitro)모델과는 달리 간의 구조, 세포극성(cell polarity), 담즙의 흐름 등의 유지가 가능하다는 장점을 지니고 있다(Gores 등, 1988).

이 방법은 간의 대사 및 합성능력을 생체 내에서와 같이 유지시켜 준다는 특성이 있다. 생체와 비슷한 구조로 되어 있는 시스템 내에서 살아 있는 간을 이용하여 실험을 하기 때문에 이 방법을 통하여 확인할 수 있는 대사나 독성의 패턴은 in vitro보다 in vivo에 가깝다고 볼 수 있을 것이다. 실제로 시스템 가동 중에 시료를 채취하여 간기능의 변화를 통하여 간독성이 진행되는 과정을 살펴 볼 수 있었는데 이러한 점은 이 방법이 독성기전을 평가하는데 있어서 in vivo보다 우수하다는 것을 말해 준다.

적출간 관류법은 특성상 수용성 물질에 대해서만 실험이 가능하다. 이러한 이유로 이 연구에서도 수용성 물질인 염화니켈과 염화카드뮴을 사용했다. 이에 염소이온에 의한 영향이 없지 않을 것으로 보이나 기존의 연구에서 독성시험에 이 물질을 계속적으로 사용해 왔다는 측면에서 무시할 정도의 영향인 것으로 보인다. 기술상의 어려움만 해결한다면 수용성 물질에 있어서 단일 물질의 급성 간독성 뿐만 아니라 여러 물질의 복합적 간독성 효과를 확인하는데 적절히 이용될 수 있으리라 본다.

국내에서는 고상백 등(1997)이 N, N - dimethyl-formamide의 간독성 평가에 관류장치를 이용한 적

출간 관류법을 적용한 바 있으며 이들의 연구에서도 간독성 측정치로서 AST, ALT, LDH등의 측정치를 이용하였으며 추가적으로 관류속도 및 산소소모율의 측정하여 간의 손상정도를 파악하였다.

이 연구방법에서도 보듯이 간의 상태를 관찰한 시간은 90분 정도였는데 그 이유는 이전의 연구방법을 살펴 볼 때 실험상의 제한점으로 인하여 관찰시간을 2시간정도 이하로 설정하였기 때문이다. 이는 적출간 관류법의 가장 큰 단점으로서 간의 신선도를 오래 유지할 수 없다는 것인데 2시간대 이후로는 순수하게 물질로 인한 간기능이나 손상정도의 변화를 파악할 수 없기 때문이다. 특히 중금속과 같은 생체기관에 대한 강독성 물질의 경우, 고농도에서 간의 상태에 시스템상의 영향과 결부하여 실험의 지연이 어려워 질 수 있으므로 더욱 조심성 있게 다루어야 할 것으로 보인다. 이러한 점에서 더욱 세심한 주의가 필요한 기법이며 생존력(viability)을 유지시킬 수 있는 방법의 개발을 통하여 관찰시간을 지연시킴으로써 간독성의 변화를 좀더 정확히 평가할 수 있을 것으로 본다.

이 연구방법에서 두 물질의 농도를 두 농도 수준, 즉 50 μ M과 200 μ M에서 동일한 농도로 동시에 투여하였다. 이는 니켈-카드뮴 전지 생산공장과 같은 사업장에서 이들이 실제로 노출되는 농도가 일정하지 않고 또 농도에 따른 독성의 증가폭이 달라질 수 있음을 고려하여 정한 것으로 이에 같은 농도 즉, 1:1 비율로 두 농도 수준에서 동시 투여하였다. 사실, 이 연구는 실제적으로 사업장에 적용하기에는 무리가 있다. 대상 및 투여경로가 다르며 실제로 사업장에서의 농도와는 근본적으로 차이가 있기 때문이다. 이는 대부분의 산업독성학적 실험논문의 공통적인 제한점이 되기도 한다. 이 연구는 니켈 - 카드뮴 전지 생산공정의 경우처럼 증기의 형태로 동시에 노출될 가능성이 높은 사업장에서 동시노출로 인하여 간독성에 대해 상승효과를 가져올 수 있다는 가정 하에 동물실험을 통하여 그 가능성을 가늠해 보았고 비교적 고농도의 물질을 사용하여 단시간내에 간기능의 변화를 살펴 보았기 때문에 중금속의 만성적 간독성을 평가할 수는 없었으나 기존 실험방법의 제한점을 보완하여 두 물질의 급성 간독성에 대한 복합적 효과를 관찰했다는 데에 이 연구의 의의가 있다고 생각한다.

요 약

목적 : 이 연구는 적출간 관류법을 이용하여 염화니켈과 염화카드뮴의 동시 노출로 인하여 간에 나타나는 효과를 확인하는 데에 있다.

방법 : 간독성의 지표로서 AST, ALT, LDH의 농도 및 관류속도를 이용하였고 생존력에 대한 지표로서 산소소모율을 측정하였다. 300(±50) g의 흰쥐를 노출군(비노출군 및 50 µM/ 200 µM의 각 농도별 염화니켈과 염화카드뮴의 개별 투여군 및 동시 투여군)별로 5마리씩 총 35마리를 할당하였다. 간을 통과한 관류액을 채취하여 생화학적 간독성 지표를 측정했고 집단간의 시간의 경과에 따른 측정치의 비교를 위해 반복측정된 2요인 분산분석을 실시하였다. 개별 투여군과 동시 투여군의 생화학적 지표간의 평균을 비교함으로써 상승효과에 대한 가능성을 확인했다.

결과 : 개별 투여군 및 동시 투여군 모두에서 AST, ALT, LDH가 증가했다. 관류속도 및 산소소모율은 시간의 경과에 따라 감소했으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했다. AST, ALT, LDH, 산소소모율이 일정 시간대 이후로 개별 노출군의 합보다 동시 노출군에서의 측정치가 더욱 크게 증가하였다.

결론 : 간독성에 대한 생화학적 지표의 변화를 확인함으로써 두 물질의 동시노출로 인한 복합적 효과는 상승효과일 가능성이 높은 것으로 보인다.

참고문헌

고상백, 차봉석, 강명근, 고상열, 이중우, 권상욱. 적출간 관류법에 의한 N,N - dimethylform amide의 대사 및 간독성 대한산업의학회지 1997;9(2):217-229.

Bergmeyer HU, Hoder M, Rej R. International

Federation of Clinical Chemistry(IFCC) Scientific Commitee, Analytical Section: Approved recommendation(1988) on IFCC methods measurement of catalytic concentration of enzymes. part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. J Clin Chem Biochem 1986; 24(7): 497-510.

Bergmeyer HU, Hoder M, Rej R. International Federation of Clinical Chemistry(IFCC) Scientific Commitee, Analytical Section: Approved recommendation(1988) on IFCC methods measurement of catalytic concentration of enzymes. part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. J Clin Chem Biochem 1986; 24(7): 481-495.

Anderson HR, Anderson O. Effect of nickel chloride on hepatic lipid peroxidation and glutathione concentration in mice. Biol Trace Elem Res 1989; 21:255-261.

Gores GJ, Kost LJ, Larusso NF. The Isolated Perfused Rat Liver: Conceptual and Practical Considerations. Hepatology 1988; 6(3): 511.

Iscan M, Coban T, Iscan M. Combined effect of cadmium and nickel on rat hepatic monooxygenase : possible stimulation of certain cytochrome p-450 isozymes. Toxicol Lett 1992;62(2-3):191-199.

Khandelwal S, Tandon SK. Effect of cadmium pretreatment on nickel toxicity. IARC Sci Publ 1984;53:293-300.

Miller LL. History of isolated liver perfusion and some still unsolved problems, in Bartosek I, Guaitani A, Miller LL(eds) : Isolated liver perfusion and its application. New York, Raven Press, 1972, pp 1-9.

Strubelt O, Kremer J, Tilse A, Keogh J, Pentz R. Comparative studies on toxicity of mercury, cadmium, and copper toward the isolated perfused rat liver. J Toxicol Environ Health 1996;47:267-283.

Tandon SK, Khandelwal S, Mathur AK, Ashquin M. Preventive effects of nickel on cadmium hepatotoxicity and nephrotoxicity. Ann Clin Lab Sci 1984;14(5):390-396.