

## 간독성물질들이 아세트아미노펜의 대사와 배설에 미치는 영향

박기숙 · 서경원 · 정태천 · 황세진 · 김효정\*

국립보건안전연구원 독성부

### Effect of Hepatotoxicants on the Biliary and Urinary Excretion of Acetaminophen and its Metabolites in Rats

Ki Sook PARK, Kyung Won SEO, Tae Cheon JEONG,  
Se Jin HWANG and Hyo Jung KIM\*

Department of Toxicology, National Institute of Safety Research  
5 Nokbundong, Eunpyungku, Seoul 122-020, Korea

(Received February 9, 1993; accepted March 10, 1993)

**Abstract**—This study characterized the effect of liver injury produced by hepatotoxicants on the biliary and urinary excretion of acetaminophen(AA) metabolites. Liver damage was produced in male S.-D. rats, 24 hr after dosing with carbon tetrachloride(CCl<sub>4</sub>, 0.75 ml/kg, *ip*) or thioacetamide(TA, 200 mg/kg, *ip*), or 16 hr after administration of cadmium chloride(CdCl<sub>2</sub>, 3.9 mg/kg, *iv*). Liver damage without renal injury was confirmed by measuring serum enzymes, creatinine and BUN levels as well as by histopathological examination. AA and its metabolites were measured for 3 hr by HPLC in rats injected *iv* with 1 mmol/kg of AA. The excreted amounts of AA-glucuronide into bile were reduced to 60~70% of control rats by hepatotoxicants, but did not change urinary excretion of AA-glucuronide and AA-sulfate. Treatments with CCl<sub>4</sub>, CdCl<sub>2</sub> and TA decreased the total (biliary plus urinary) excretion of thioethers of AA(30~50% of control), suggesting that these toxicants decrease cytochrome P-450-mediated toxification of AA. However, treatments of CdCl<sub>2</sub> and TA markedly enhanced the excretion of AA-mercapturate into urine. Thus, CdCl<sub>2</sub> and TA not only influence the formation of AA-glutathione, but may also alter the excretory routes (*i.e.* bile and urine) for the elimination of AA-metabolite.

**Keywords** □ hepatotoxicants, acetaminophen metabolites, excretion.

아세트아미노펜(AA)은 널리 사용되고 있는 해열진통제로, 과량 투여시 사람이나 실험동물에서 간독성을 유발한다(Body 등, 1966 ; Davidson 등, 1966 ; Black, 1984). 아세트아미노펜은 간에서 cytochrome P-450에 의해 대사되어 *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine이 되는데, 이 대사체는 electrophilic하여 세포내 단백질에 결합함으로써 독성을 일으킨다고 알려져 있다(Mitchell 등, 1973 ; Corcoran 등, 1980 ; Hinson, 1982 ; Dahlin 등, 1984). 그러나 glutathione이 충분한 경우 glutathione 포함체를 형성하여 무독화된다. 생성된 glutathione 포함체는 바로 담즙을 통해 배설되기도 하고, 효소반응을 거쳐 AA-cystei-

nylglycine, AA-cysteine 및 AA-mercapturate가 되어 뇨로 배설되기도 한다(Gregus 등, 1988). 따라서 이러한 thioether 포함체들의 담즙과 뇨를 통한 배설량은 아세트아미노펜의 toxic activation을 반영한다고 알려져 있다(Madhu 등, 1988). 이밖에 아세트아미노펜의 페놀성 수산기에 glucuronidation이나 sulfation이 될 수 있는데, 이 경우 유독한 물질로 대사되지 않고 바로 뇨나 담즙을 통해 배설된다.

물질들이 체내로 흡수되면 여러 효소들에 의해 대사되어 무독화되기도 하고 유독화되기도 하는데, 이러한 대사작용의 대부분은 간에서 일어난다. 많은 간독성물질들이 알려져 있고, 독성을 일으키는 기전에 대해서도 다양한 연구가 되어져 왔다. 간독성물질들은 간조직을 손상시키고 파괴하는 과정에서 간세포의 약물 대사 기 능도 약화시킨다(Digell과 Heimberg, 1968 ; Thorgreis-

본 연구는 1992년도 국립보건안전연구원 기본연구사업인 'xenobiotics의 해독대사 기전에 관한 연구'의 일환으로 진행 되었음.

\*To whom correspondence should be addressed.

son 등, 1976 ; Gregus 등, 1982). 간세포 손상시 phase I의 대표적인 대사 효소인 cytochrome P-450의 양과 활성의 변화는 아주 잘 알려져 있다. 그 예로 carbon tetrachloride(CCl<sub>4</sub>)는 cytochrome P-450 enzyme system에 의해 free radical을 생성하는데, free radical이 지질막을 변화시켜 cytochrome P-450을 비롯한 여러 microsomal enzyme들의 활성을 변화시킨다고 한다(Davis 등, 1971). 이와 마찬가지로 phase II에 관여하는 효소도 독성물질에 의하여 변화됨이 보고되어 있다(Gregus 등, 1982 ; Desmond 등, 1981).

체내로 흡수된 물질들은 대부분 대사를 받은 후 배설된다. 주요 배설 경로는 뇨와 담즙으로서, 간세포에서 대사된 약물은 canaliculus로 나가면 담즙으로 배설되고, sinusoid로 나가면 central vein을 통해 혈관계로 가서 신장을 통과하여 뇨로 배설된다. 뇨와 담즙 중 어디로 배설되는지는 포함체의 종류와 분자의 크기에 의해 좌우된다고 알려져 있는데, AA대사체의 경우 glutathione 포함체는 담즙으로 배설되나 mercapturate 포함체는 뇨로 배설된다. Glucuronide 포함체의 경우 뇨와 담즙으로 배설되는 정도가 비슷하고, sulfate 포함체는 뇨로 배설되는 양이 담즙으로 배설되는 양보다 월등히 많다(Gregus 등, 1988). CCl<sub>4</sub>로 간독성을 유발한 경우, 담즙을 통한 AA와 그 대사체의 배설량이 감소한다는 보고가 있었으나 (Loeser와 Siegers, 1985), 뇨를 포함한 총체적인 대사체의 배설량에 대하여는 보고되어진 바가 없다. Sulfation의 경우 AA의 무독화 대사에 관여하는 주요 반응인데 sulfate 포함체는 대부분이 뇨로 배설되므로 담즙과 뇨를 통한 배설량을 모두 동시에 측정하는 것이 AA의 대사기전과 배설경로에 미치는 약물의 영향을 연구하는데 유용한 방법이라 사료된다.

본실험에서는 CCl<sub>4</sub> 이외에 독성유발기전이 다른 간독성물질인 thioacetamide(TA)와 cadmium chloride(CdCl<sub>2</sub>)로 간독성만을 유발하여 AA와 그 대사체의 뇨와 담즙으로의 배설량과 혈액내 농도를 측정하였다.

### 실험방법

#### 시약

CCl<sub>4</sub>, CdCl<sub>2</sub>, TA 및 AA은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, U.S.A.)에서 구입하였으며, 그의 물질들은 reagent grade로 사용하였다.

#### 실험동물

Male Sprague-Dawley rats를 국립보건안전원 실험동물실에서 분양받아, 8~10주령 270~300g 무게의 동물을 실험에 사용하였다. 사육조건은 온도 23±2°C, 습도 55±10%에서 12시간 주기로 명암을 바꾸어 주었으며, 신선 사료와 멸균수를 충분량 공급하였다.

CCl<sub>4</sub>는 0.75 ml/kg, TA는 200 mg/kg을 24시간전에 복강투여하고, CdCl<sub>2</sub>는 3.9 mg/kg을 16시간전에 꼬리정

맥으로 투여하여 간독성을 유발하였다. CCl<sub>4</sub>는 corn oil로 5 ml/kg이 되도록 희석하였고, TA와 CdCl<sub>2</sub>는 생리식염수에 2 ml/kg의 농도로 조제하여 사용하였다.

랫드를 sodium pentobarbital(50 mg/kg, ip)로 마취시킨 상태에서 경동맥과 담관을 polyethylene tubing(PE-50)을 사용하여 cannulation하였고, 복부중양선을 절개하여 방광을 노출시켰다. 기도 유지를 위하여 기관을 절개하였고, rectal probe thermister가 달린 heating lamp를 사용하여 체온을 유지시켰다. 10% mannitol 용액에 녹인 AA 150 mg/kg을 대퇴정맥으로 투여한 후 3 시간동안 일정 시간마다 경동맥을 통해 heparinized tube에 혈액을 채취하고, 얼음에 담긴 Eppendorf tube에 담즙을 받았다. 뇨는 방광을 압박하여 채취하였으며, 20 분마다 5% mannitol 용액을 경동맥으로 투여하여 뇨량을 유지하였다. 실험시작시 혈액을 받아 상온에서 30분간 방치 후 4,000 rpm으로 원심분리하여 serum을 분리한 후, 자동 혈액 생화학 분석기(Technicon RA-XT)를 사용하여 alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), blood urea nitrogen(BUN) 및 creatinine을 측정하여 간독성과 신장독성의 유발정도를 알아보았다. 또한 실험이 끝난 후 간과 신장을 떼어내어 중성 포르말린에 고정시킨 후 파라핀처리하여 hematoxinlin과 eosin으로 염색후 광학현미경하에서 조직검사를 하였다.

채취한 혈액 및 담즙과 뇨는 HPLC를 이용하여 Howie 등(1977)의 방법으로 AA와 그 대사체를 분석하였다. AA와 그 대사체들은 C<sub>18</sub>-μBondapak reverse phase column(30 cm×3.9 mm, Waters Associates, Boston, MA)으로 분리하였다. 분석 column을 보호하기 위해 μCorasil(Waters)로 충전한 precolumn을 사용하였다. 1.5 ml/min의 유속으로 물/메탄올/초산(v : v : v/900 : 60 : 1)의 용액을 사용하였으며, UV spectrophotometer로 254 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 대사체의 표준품인 AA-glucuronide, AA-sulfate 및 AA-mercapturate는 Dr. M. Gemborys(McNeil Consumer Products Co., Fort Washington, PA)로부터, AA-glutathione은 Dr. B. Lauterberg(Houston, TX)로부터 제공받았다. 검량선은 AA를 사용하여 만들었으며 대사체들은 1 : 1의 비율로 정량하였다. 뇨와 담즙은 50배, 혈액은 5배의 메탄올로 희석한 후 원심분리한 상등액을 HPLC 시료로 사용하였으며, 분석전의 시료는 -45°C 냉동기에 보관하였다.

AA의 시간에 따른 혈중 농도의 pharmacokinetic parameters는 RSTRIP computer program(Fox와 Lamson, 1986)을 사용하여 계산하였다. AA의 시간에 따른 혈중 농도는 다음 방정식을 따른다.

$$C = \sum_{i=1}^n A_i e^{-k_i t}$$

반감기는 Lam 등(1985)의 방법으로 조화평균과 표준편

차를 구하였다. 통계처리는 one-way analysis of variance (ANOVA)와 Duncan's multiple range test 를 실시하였으며,  $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

**실험결과**

일반적으로 간독성물질들은 간독성을 유발할 뿐만 아니라 고용량이나 장기 투여하는 경우 신장독성을 유발한다. 본실험에서는 간이 손상된 경우 아세트아미노펜의 대사에 미치는 영향을 알아보려는 목적으로 신장독성이 유발되지 않는 농도로 사용하였으며, 독성지표로 serum

**Table I.** Levels of serum enzymes, creatinine and BUN in rats treated with toxicants<sup>a,b</sup>

Treatment	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)
Control	55±0.7	171.0±27.4	0.75±0.12	23.7±3.3
CCl <sub>4</sub>	688±193.0*	496.0±417.2*	0.50±0.06	23.3±2.7
CdCl <sub>2</sub>	1149±32.5*	290.0±63.5*	0.63±0.11	27.5±2.2
TA	317±43.4*	470.0±60.0*	1.10±0.11	23.8±1.1

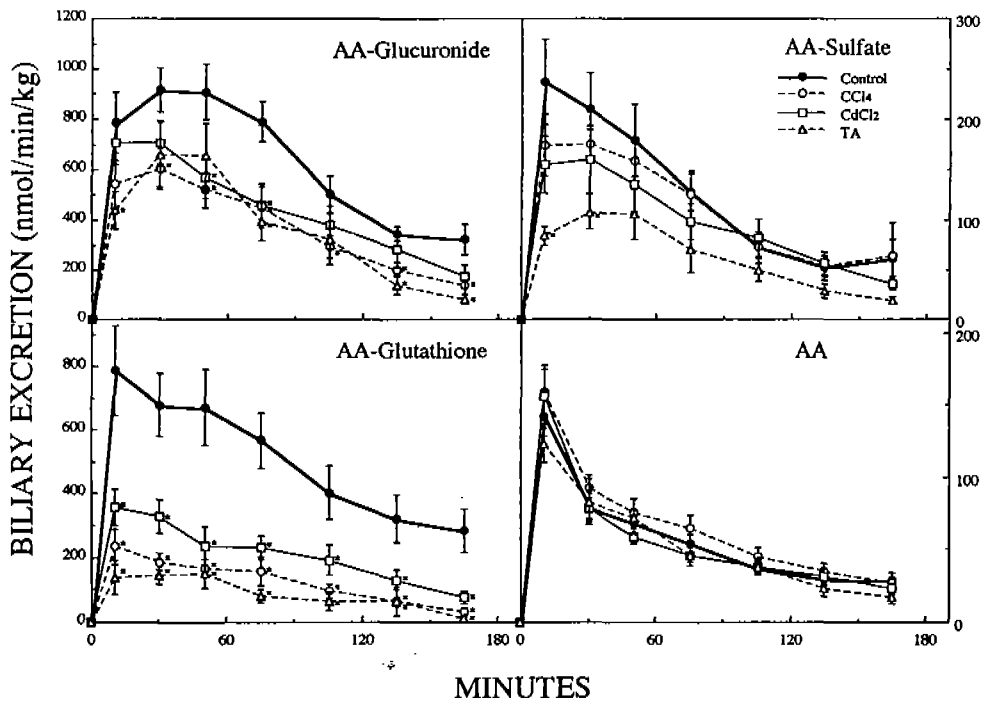
<sup>a</sup> Rats were treated with CCl<sub>4</sub>(0.75 ml/kg, *ip*, 24 hr), CdCl<sub>2</sub>(3.9 mg/kg, *iv*, 16 hr) or TA(200 mg/kg, *ip*, 24 hr), before injection of AA(150 mg/kg, *iv*).

<sup>b</sup> Values represent means ± S.E. of four to six rats. An asterisk denotes a statistically significant difference from control at  $p < 0.05$ .

enzyme levels을 측정하고 간과 신장의 조직 검사를 하였다. 간독성의 지표인 ALT와 AST의 값을 보면, CCl<sub>4</sub>, TA, CdCl<sub>2</sub> 처치군에서는 대조군에 비해 유의성 있게 증가함을 알 수 있었다. 신장독성지표로 측정된 creatinine과 BUN은 독성물질 처치군 모두가 대조군과 차이가 없었다(Table I). 조직 검사 결과 CCl<sub>4</sub> 처치군에서는 잘 알려진 바와 같이 centrilobular zone에 특징적으로 ballooning cell을 볼 수 있었고, 신장에서는 특별한 이상소견을 발견할 수 없었다.

대조군과 독성물질 투여군에서 담즙을 통한 AA 대사체들의 배설량을 측정된 결과를 Fig. 1과 Table II에 나타내었다. Fig. 1은 시간에 따른 담즙으로의 AA 대사체들의 배설량을 나타낸 것이고, Table II는 3시간 동안 담즙으로 배설된 대사체의 총량을 나타낸 것이다. 담즙의 배설 속도는 TA 투여군에서 대조군과 비교하여 유의성 있게 감소하였다.

Glucuronide 포함체는 대조군에서 3시간동안 담즙으로 배설되는 AA 대사체의 47%를 차지하는데(Table II), 30분 정도에 배설량이 최고치에 도달했고 시간이 지남에 따라 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1). CCl<sub>4</sub>, CdCl<sub>2</sub> 및 TA 전처리군에서 모두 대조군과 비교하여 담즙을 통한 glucuronide 포함체의 배설량이 유의성있게 감소하였다(Table II). Glutathione 포함체는 대조군에서 담즙으로 배설되는 AA 대사체의 40% 정도를 차지하는데, 전시간에 걸쳐 대조군보다 독성물질 투여군에서 현저히 적은 양이



**Fig. 1.** Effect of hepatotoxicants on biliary excretion of AA and its metabolites. Rats were treated with CCl<sub>4</sub>(0.75 ml/kg, *ip*, 24 hr), CdCl<sub>2</sub>(3.9 mg/kg, *iv*, 16 hr),\* or TA(200 mg/kg, *ip*, 24 hr) before injection of AA(150 mg/kg, *iv*). Symbols represent means ± SE of four to six rats. An asterisk denotes a significant difference from the control group at  $p < 0.05$ .

**Table II.** Effect of hepatotoxicants on the cumulative biliary excretion of AA and its metabolites<sup>a,b</sup>

Treatment	Bile flow $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$	Biliary excretion $\mu\text{mol}/\text{kg}$				Total
		AA-glucuronide	AA-sulfate	AA-glutathione	AA	
Control	86.0 ± 8.2	111.0 ± 7.4	21.9 ± 3.6	90.6 ± 13.2	10.2 ± 0.8	233.8 ± 23.1
CCl <sub>4</sub>	72.1 ± 6.6	65.9 ± 8.1*	19.7 ± 2.0	22.3 ± 4.5*	11.6 ± 1.1	119.5 ± 13.3*
CdCl <sub>2</sub>	86.9 ± 7.1	78.6 ± 11.6	17.2 ± 3.1	38.5 ± 6.4*	9.9 ± 0.8	144.2 ± 19.3*
TA	55.4 ± 7.2*	63.4 ± 12.1*	11.0 ± 2.0	15.4 ± 4.4*	9.3 ± 1.1	99.1 ± 16.7*

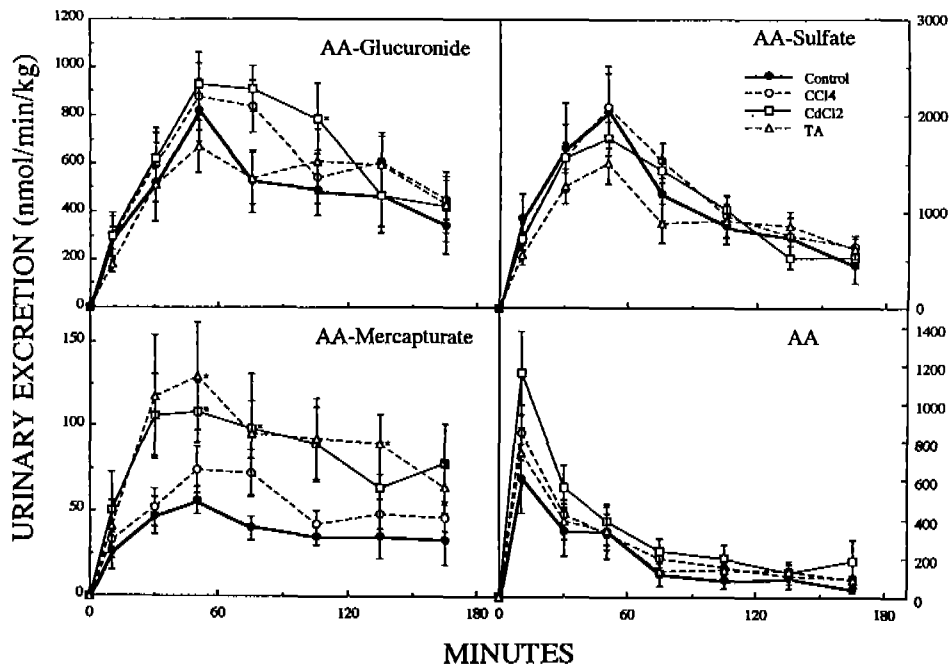
<sup>a</sup> Rats were treated with CCl<sub>4</sub>(0.75 ml/kg, *ip*, 24 hr), CdCl<sub>2</sub>(3.9 mg/kg, *iv*, 16 hr) or TA(200 mg/kg, *ip*, 24 hr), before injection of AA(150 mg/kg, *iv*).

<sup>b</sup> Values represent means ± S.E. of four to six rats.

An asterisk denotes a statistically significant difference from control at  $p < 0.05$ .

배설되었다(Fig. 1). 3시간 동안의 배설량도 CCl<sub>4</sub>와 CdCl<sub>2</sub> 및 TA 투여군에서 각각 대조군의 25%, 40% 및 20%로 감소하였다(Table II). Sulfate 포함체는 glucuronide 포함체나 glutathione 포함체와 비교하여 적은 양이 담즙으로 배설되었으며, CCl<sub>4</sub>와 CdCl<sub>2</sub> 투여군은 대조군과 차이를 보이지 않았으나 TA투여군에서는 유의성있게 배설량이 감소되었다(Table II). 배설되는 양상은 glucuronide 포함체와 유사하였다(Fig. 1). AA는 처음에 최대치를 나타내고 계속 감소되는 양상을 보였으며, 배설량도 적고 실험군들 사이에 차이가 없었다. 담즙을 통해 배설되는 주된 대사체인 glucuronide 포함체와 glutathione 포함체의 배설 저하로 대사체들의 3시간 동안의 담즙을 통한 총배설량도 독성물질 투여군에서 모두 대조군에 비해 40~60%정도 감소하였다(Table II).

뇨에서 측정된 대사체에는 sulfate 포함체와 glucuronide 포함체가 70% 이상이고, AA와 소량의 mercapturate 포함체가 있었다. 뇨량은 mannitol을 투여하여 유지했는데 모든 독성물질 투여군에서 대조군보다 40% 정도가 증가하였다(Table III). Sulfate 포함체는 주로 뇨로 배설되었는데 40~60분 사이에 최대치를 나타내고 서서히 감소하였으며, 독성물질 투여군과 대조군에서의 배설량이 유사하였다(Fig. 2). Glucuronide 포함체는 뇨로 배설되는 양과 담즙으로 배설되는 양이 거의 비슷했으며, 시간에 따라 서서히 배설량이 증가하여 60분 정도에 최고치에 도달하였다. 또한 뇨를 통한 배설량은 CCl<sub>4</sub>, CdCl<sub>2</sub> 및 TA 투여군에서 모두 대조군과 차이가 없었다(Table III). AA는 3시간 동안의 뇨량이 독성물질 투여군에서 대조군과 유의성 있는 차이가 없었으며, 시간에



**Fig. 2.** Effect of hepatotoxicants on urinary excretion of AA and its metabolites. Rats were treated with CCl<sub>4</sub>(0.75 ml/kg, *ip*, 24 hr), CdCl<sub>2</sub>(3.9 mg/kg, *iv*, 16 hr), or TA(200 mg/kg, *ip*, 24 hr) before injection of AA(150 mg/kg, *iv*). Symbols represent means ± SE of four to six rats. An asterisk denotes a significant difference from the control group at  $p < 0.05$

Table III. Effect of hepatotoxicants on the cumulative urinary excretion of AA and its metabolites<sup>a,b</sup>

Treatment	Urine flow $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$	Urinary excretion				Total
		AA-glucuronide	AA-sulfate	AA-mercapturate	AA	
Control	50.6±2.0	98.9±13.0	160.3±17.7	7.0±1.1	35.2±11.7	300.4±47.8
CCl <sub>4</sub>	72.1±5.3*	111.2±8.3	203.8±16.3	9.7±0.9	50.0±7.6	374.6±26.1
CdCl <sub>2</sub>	70.3±5.8*	112.5±13.4	184.1±12.6	14.8±2.5*	64.2±9.8	375.6±34.2
TA	69.9±6.3*	86.9±14.8	152.0±19.2	12.9±2.1*	39.9±7.8	291.6±41.0

<sup>a</sup> Rats were treated with CCl<sub>4</sub>(0.75 ml/kg, ip, 24 hr), CdCl<sub>2</sub>(3.9 mg/kg, iv, 16 hr) or TA(200 mg/kg, ip, 24 hr), before injection of AA(150 mg/kg, iv).

<sup>b</sup> Values represent means ± S.E. of four to six rats.

An asterisk denotes a statistically significant difference from control at  $p < 0.05$ .

따른 배설량은 초기에 독성물질 투여군에서 많은 양의 노가 배설되었으나 유의성있는 차이는 없었다. Glutathione 포함체의 대사체인 mercapturate 포함체는 소량으로 배설되지만, TA 투여군과 CdCl<sub>2</sub> 투여군에서 대조군의 약 2배가 배설되었다(Table III). 3시간 동안 노로 배설된 대사체의 총량은 CCl<sub>4</sub>, CdCl<sub>2</sub> 및 TA 투여군 모두 대조군과 유의성 있는 차이가 없었다(Table III). 노와 담즙으로 3시간 동안 배설된 대사체들의 총량을 보면, 총배설량은 투여한 AA의 40~60% 정도였다(Table IV). 독성물질 투여군에서 대조군과 비교하여 AA 대사체의 총배설량은 크게 다르지 않았으나, thioether 포함체는 현저하게 감소하였다. 또한 thioether 포함체의 배설량 감소에 상충되는 다른 포함체의 유의성 있는 증가는 나타나지 않았다.

Fig. 3는 시간에 따라 혈액내의 AA와 glucuronide 포함체 및 sulfate 포함체의 농도를 측정된 결과이다. Sulfate 포함체와 glucuronide 포함체의 혈중 농도는 40분 정도까지 증가하다가 서서히 감소하였다. 독성물질 투여군에서 대조군보다 더 높은 혈중 농도를 나타내었으며, TA 투여군에서 혈중의 glucuronide 포함체와 sulfate 포함체가 대조군보다 유의성 있게 증가하였다. AA의 시간에 따른 혈중농도의 pharmacokinetic parameter는 diexponential equation으로 구하였으며, AA의 혈중 반감기는 독성물질 투여군에서 유의성 있는 변화가 없었다

(Table V). 그러나 반응속도 상수  $k_1$ 가 CCl<sub>4</sub>와 TA 투여군에서 유의성 있게 감소하였고, CCl<sub>4</sub>, CdCl<sub>2</sub> 및 TA 투여군 모두에서 AUC는 유의성 있게 증가하였고 total clearance는 감소하였으며, 분포용적은 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다.

## 고 찰

독성물질에 의해 간이 손상되면, 간기능 변화를 유발하여 AA의 대사나 배설 경로에 영향을 미칠 수 있다. 이 실험에서는 랫드에 CCl<sub>4</sub>, TA 및 CdCl<sub>2</sub>로 간독성을 유발하여 AA의 대사와 배설 과정에 어떠한 영향을 미치는가를 AA와 그 대사체들의 배설량과 혈중농도를 통하여 알아보려고 하였다.

CCl<sub>4</sub>, TA 및 CdCl<sub>2</sub> 전처리에 의하여 가장 현저하게 변화된 것은 thioethers 포함체의 배설량이 30~55%까지 감소하였다는 것이다(Table IV). Thioethers 포함체는 cytochrome P-450에 의해 생성되는 *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine와 반응하여 생성되므로, 이는 이들 독성물질이 cytochrome P-450을 불활성화하거나 파괴하여 *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine의 생성이 억제되어 glutathione 포함체 생성이 감소된 것으로 생각된다. CCl<sub>4</sub>는 cytochrome P-450을 파괴하는 것으로 잘 알려져 있으며, TA는 microsomal sulfoxidation에 의해 활성화된다고

Table IV. Effect of hepatotoxicants on the total excretion (Biliary plus urinary) of AA and its metabolites<sup>a,b</sup>

Treatment	Excretion				Total
	AA-glucuronide	AA-sulfate	AA-thioethers	AA	
Control	203.1±21.1	193.6±13.5	97.6±13.6	45.4±12.4	526.7±76.1
CCl <sub>4</sub>	178.0±17.8	225.7±19.0	31.4±5.2*	64.2±8.8	499.3±43.6
CdCl <sub>2</sub>	191.0±21.4	201.3±14.9	53.3±7.8*	78.4±11.3	519.8±50.7
TA	150.2±22.2	163.0±20.2	28.3±5.2*	49.1±8.8	390.8±50.8

<sup>a</sup> Rats were treated with CCl<sub>4</sub>(0.75 ml/kg, ip, 24 hr), CdCl<sub>2</sub>(3.9 mg/kg, iv, 16 hr) or TA(200 mg/kg, ip, 24 hr), before injection of AA(150 mg/kg, iv).

<sup>b</sup> Values represent means ± S.E. of four to six rats.

An asterisk denotes a statistically significant difference from control at  $p < 0.05$ .

알려져 있으므로 membrane을 변화시켜 cytochrome P-450의 활성에 영향을 미칠 수 있다(Levi, 1987). Thioethers 포함체의 배설량이 감소한 원인으로 cytochrome P-450의 영향외에도 포함체의 전구체인 glutathione의 생성에 관여하는 효소의 변화나 세포내 glutathione의 감소, 또는 glutathione-S-transferase의 활성 변화에 의한 것을 생각할 수 있는데, 이러한 원인으로 glutathione

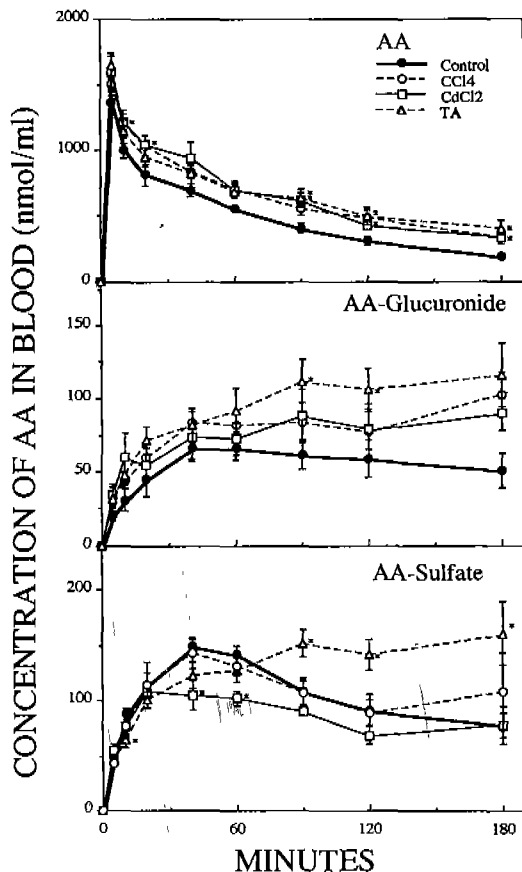


Fig. 3. Effect of hepatotoxicants on blood concentration of AA and its metabolites. Rats were treated with  $\text{CCl}_4$  (0.75 ml/kg, ip, 24 hr),  $\text{CdCl}_2$  (3.9 mg/kg, iv, 16 hr), or TA (200 mg/kg, ip, 24 hr) before injection of AA (150 mg/kg, iv). Symbols represent means  $\pm$  SE of four to six rats. An asterisk denotes a significant difference from the control group at  $p < 0.05$ .

포합체의 배설량이 감소되었다면 AA의 유독한 대사체인 *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine이 무독화되지 못하여 세포내 다른 thiol과 반응하여 세포독성이 증가할 수 있다. Thioethers 포함체의 배설량 감소에 상충되는 다른 대사체의 증가는 나타나지 않았으나, AA의 혈중 소실 속도가 독성물질 투여군에서 감소하였으며 cytochrome P-450의 작용이 GSH 포함체의 생성속도에 의해 제한되는 않으므로 thioethers 포함체의 배설량이 감소된 주된 원인은 cytochrome P-450에 의한 *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine의 생성이 감소된 때문이라 사료된다.

TA와  $\text{CdCl}_2$  투여군에서 thioethers 포함체의 총배설량은 감소하였으나 AA-mercapturate 포함체의 배설량은 크게 증가하였다. 따라서 담즙으로의 glutathione 포함체의 배설량이 감소하는 주원인은 생성량감소에 의한 것으로 생각되지만, 담즙으로의 배설 억제 작용도 관여하는 것으로 생각된다. TA 투여군에서는 담즙 분비속도가 대조군보다 낮았는데, 담즙 분비가 감소되어 담즙으로의 대사체의 분비 총량이 감소된 것으로도 생각할 수 있다. 그러나 담즙 분비와 대사체가 담즙으로 분비되는 것과의 상관 관계에 대해서는 알려진 바가 많지 않다. 또한  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CdCl}_2$  및 TA 투여군에서 모두 뇨의 배설속도가 증가되었으며, 대사체의 총배설량에 대한 뇨를 통한 배설량의 비율이 glucuronide 포함체나 sulfate 포함체, AA 및 대사체의 총배설량은 대조군과 비교하여 10% 정도만이 증가되었다. Mercapturate 포함체는 대조군에서의 thioethers 포함체의 총배설량에 대한 비율이 7%인데 반해 독성물질 투여군에서는 30~45%의 비율로 증가되었다(Table III, IV). 따라서 간에서 생성된 GSH 포함체는  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CdCl}_2$  및 TA에 의한 간손상시 담환으로 이행되어 담즙으로 배설되기보다 혈중으로 방출되어 뇨로 배설되는 경로가 증가됨을 알 수 있다.

Sulfation은 AA의 주된 대사 경로의 하나로 AA는 농도에 따라 대사경로의 비율이 달라지는데 랫드에 저농도를 투여한 경우 sulfate 포함체로 90% 이상이 배설된다(Galinsky와 Levy, 1981). Sulfation은  $K_m$ 과  $V_{max}$ 가 작아 일반적으로 쉽게 포화되고 약물농도가 낮을수록 더 높은 비율로 sulfate 포함체가 생성되는 것으로 알려져 있다. 따라서 약물의 농도가 높은 경우 sulfate 포함체의

Table V. Pharmacokinetic parameters<sup>a</sup> following Intravenous Administration of AA 1 mmol/kg<sup>a</sup>

	Control	$\text{CCl}_4$	$\text{CdCl}_2$	TA
Elimination rate constant, $k_t$ (min <sup>-1</sup> )	0.0093 $\pm$ 0.0007	0.0057 $\pm$ 0.0034*	0.0075 $\pm$ 0.0041	0.0047 $\pm$ 0.0032*
Biological half-life, $t_{1/2}^{bc}$ (min)	107.5 $\pm$ 1.63	108.8 $\pm$ 21.1	133.3 $\pm$ 65.8	212.8 $\pm$ 15.7
Area under curve, 0 to infinity( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	111.8 $\pm$ 4.4	197.6 $\pm$ 60.4*	181.9 $\pm$ 21.4*	287.6 $\pm$ 56.3*
Total body clearance, $\text{CLT}^{bc}$ (ml/min/kg)	8.74 $\pm$ 0.07	3.68 $\pm$ 0.54*	5.11 $\pm$ 1.09*	2.46 $\pm$ 0.34*
Volume of distribution, $\text{Vd}^{bc}$ (ml/kg)	960.0 $\pm$ 11.7	912.6 $\pm$ 32.0	721.3 $\pm$ 134.1	802.2 $\pm$ 70.0

<sup>a</sup> Values are mean  $\pm$  SD of four to six rats.

<sup>b</sup> Harmonic mean.

<sup>c</sup> SD was obtained by a jackknife technique.