

Intralipidos에 대한 변이원성시험

정지윤 · 이원우 · 임종희 · 남정석 · 제정환 · 이광훈 · 강병철 · 이병희 · 박재학** · 이영순*
서울대학교 수의과대학 공중보건학교실, **실험동물의학교실

Mutagenecity Test of Intralipidos

Ji-Youn Jung, Won-Woo Lee, Jong-Hee Ihm, Jeong-Seok Nam, Jeong-Hwan Che,
Guang-Xun Li, Byeong-Cheol Kang, Beoung-Hi Yi,
Jae-Hak Park** and Yong-Soon Lee*

Department of Public Health and **Laboratory Animal Medicine College of
Veterinary Medicine, Seoul National University
(Received)
(Accepted)

ABSTRACT: In order to evaluate the mutagenic potential of Intralipidos produced by Greenmate cooperation, We performed Salmonella typhimurium reversion assay, chromosomal aberration test on chinese hamster ovarian cells and in vivo micronucleus assay using mouse bone marrow cells. In the reverse mutation test using Salmonella typhimurium TA98 and TA100, Intralipidos did not increase the number of revertant at any of the concentration tested in this study. Intralipidos did not increase the number of cells having structural or numerical chromosome aberration in cytogenetic test. In mouse micronucleus test, no significant increase were observed in the occurrence of micronucleated polychromatic erythrocytes in ICR male mice intraperitoneally administered with Intralipidos. These results indicate that Intralipidos has no genetic toxicity under these experimental conditions.

Key Words: Salmonella typhimurium reversion assay, Chromosomal aberration test, Micronucleus assay, Intralipidos

I. 서 론

환자의 경구영양섭취가 불가능한 경우 각종 영양소(단백질, 탄수화물, 지방, 비타민, 전해질등)는 정맥을 통하여 투여하게 된다. 이제까지 탄수화물은 당으로서, 단백질은 아미노산으로서 공급되어 왔으나 지방은 지질대사에 이상이 생긴다는 우려 때문에 사용이 일반적으로 제외되어 왔다.

또한, 탄수화물, 단백질을 등장액으로 투여하려면 많은 양이 필요하고 농축액을 만들면 혈전성 정맥염이 생길 우려가 있다. 이러한 결점을 배제하기 위하여 최근 Wretling Schubert 박사 등의 연구로 소량의 주사로 다량의 칼로리를 얻을 수 있으며 부작용이 없이 임상적으로 사용 가능한 지방유제인 Intralipidos가 완성되었다. 지방 유제는 창상성 또는 패혈증 환자에게 있어서 매우 유용한 에너지원이 되는 것이 보고되고 있다.

Intralipidos는 정제대두유를 난황레시틴으로 유화하여 미세화한 정맥주사용 지방 유제이며, 글리세린을 첨가하여 체액에 가까운 삼투압을 가지고 있어서 말초정맥으로 뿐만 아니라 중심정맥으로도 안전하게 투여할 수 있다. 또한, 소량으로도 높은 칼로리를 보급할 수 있고, 필수지방산의 보충에도 효과적이므로 수술전후 및 각종 병중병후에 영양수액으로 광범위하게 사용할 수 있다.

따라서, 본 실험에서는 Intralipidos의 안전성을 평가하는 일환으로 Salmonella typhimurium 균주를 이용한 복귀돌연변이시험, chinese hamster ovarian(CHO) cell을 이용한 염색체 이상시험, ICR 마우스를 이용한 소핵시험을 실시하여 Intralipidos의 변이원성 유무를 평가하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험 물질

(주)녹십자양행에서 제공한 YPL포화용액과 MCT,

*To whom correspondence should be addressed.

SBO, glycine, WF1를 포함하는 Intralipidos를 1 : 1로 희석, 혼합하여 각 농도별로 원액을 만들어서 사용하였다.

2. 시험재료 및 시험방법

1) 시험재료

Intralipidos는 유백색의 액상제제로서 기밀용기에 포장하여 냉장보관하여 사용하였다.

2) 시험방법

가. 복귀 돌연 변이 시험

Salmonella typhimurium TA98, TA100 균주를 이용하여 복귀돌연변이시험을 실시하였다. 처리농도는 시험물질의 포화용액 100 μ l/plate을 최고투여 농도로 하고 예비실험에 의해 50, 25, 12.5, 6.25 μ l/plate의 5단계 농도군을 설정하였다. 용매대조군(negative control)으로는 D.W만을 첨가하였다. 식품의약품안전본부에서 제공받은 Salmonella typhimurium TA98, TA100 균주를 master plate에 37°C, 40시간 배양하고 새로운 master plate에 계대 접종하였다. 다시 접종된 master plate를 20시간 배양한 후 균주를 nutrient broth에 넣고 37°C gyratory incubator에서 배양하였다. 시험시작 전 top agar를 38°C water bath에 넣고 γ 선 멸균 5 ml 시험관에 2 ml씩 분주하였다. 각각의 시험관에 균액 0.1 ml와 각 단계의 시료를 넣어 vortex mixer로 잘 혼합한 다음 최소영양배지에 접종하였으며 S9 첨가배지의 경우 S9을 cofactor(Ikemoto, Japan)와 1 : 9의 비율로 섞어 0.5 ml씩 첨가한 다음 vortex mixer로 혼합하여 접종하였다. 이 plate를 실온에서 30분 방치한 다음 37°C incubator에서 48시간 배양하였다. Colony는 colony counter위에서 background lawn 보다 큰 colony를 계산하였으며, 복귀 돌연 변이 시험의 결과 판정은 복귀돌연변이집락수가 용량의존적으로 증가하고 그 수가 음성대조군의 2배 이상이거나 통계학적 유의성을 나타낼 때 양성으로 판정하게 되며 이를 판단하기 위하여 TA98, TA100 모두에서 음성대조군과 각 용량군 사이에 유의수준 $p < 0.05$ 로 Dunnett's t-test를 이용하여 비교하고, 용량의존성을 평가하기 위하여 linear regression analysis를 실시하였다.

나. 염색체 이상 시험

본 시험에서 사용한 Chinese Hamster Ovarian(CHO-K₁) cell은 5% 농도의 이산화탄소가 포함된 공기가 유지되는 37°C 항온배양기에서 배양하였고, 배양된 세포를 매 2~3일 마다 0.25% Trypsin-EDTA(Sigma)용액으로 수거하여 계대하였다. 시판되는 Ham's F-12

nutrient mixture(GibcoBRL) 분말을 NaCO₃ 1176 mg과 함께 배양액 조제용 증류수로 1 l가 되게 용해하고 우태아혈청을 5%(v/v)가 되게 첨가하여 배지로 사용하였다. 시험물질의 처리농도 범위는 예비시험으로 96well plate에 CHO cell을 배양하여 monolayer가 되도록 한 다음 물질처리된 배양액을 처리한 후 단계 희석법으로 배양액 상에서의 처리 물질의 농도를 희석하였다. 48시간 후에 배양액을 버리고 PBS로 세척하여 Neutral red로 살아 있는 세포를 염색하고 ELISA reader로 판독을 한 후 세포의 증식억제정도를 측정하여 세포증식을 억제하지 않는 농도가 100 μ l/ml인 것을 확인하였다. 이러한 100 μ l/ml를 최고투여농도로 하고 50, 25 μ l/ml 투여농도군을 두었다. 시험물질인 Intralipidos는 매체물질인 D.W로 희석하여 각 농도별로 원액을 만들어서 사용하며, 배양액에 첨가되는 매체물질은 최종농도가 10%(v/v) 되게 하였다. 양성대조물질로는 직접법에는 mitomycin C(0.03 μ g/ml)를, 대사활성화법에는 cyclophosphamide.H₂O(5 μ g/ml)를 각각 배양액에 녹여 사용하였다. 대사활성화법에 이용되는 대사계(S-9 mix)의 조제에 있어서는 랫드의 간 균질액(S9)과 cofactor를 Oriental Yeast Co.로부터 구입하여 1 : 9로 혼합하여 사용하였다.

25 cm²의 플라스크에 5 ml의 CHO-K₁ 세포현탁액(1×10^5 , 2.5×10^4 cells/ml)을 분주하여 24시간 배양한 후, 직접법은 시험물질 또는 양성대조물질을 함유한 신선한 배양액을 처리하여 24시간 및 48시간 동안 배양하였으며 각각의 시간경과 후 분열중기세포를 수거하여 염색체 표본을 제작하였다. vehicle은 시험물질을 처리한 D.W로 배양액에 물질처리군과 같은 농도로 처리하였다.

대사활성화법은 기존배양액을 제거하고, S9 mix를 첨가하지 않는 시험군들에는 시험물질 또는 양성대조물질을 함유한 신선한 배양액을, S9 mix를 첨가하는 시험군들에는 시험물질 또는 양성대조물질을 함유한 신선한 배양액에 S9 mix가 10%가 되도록 첨가하여 6시간 동안 배양하였다. 시험물질 및 양성대조물질 처리 개시후 6시간 후에 각 물질이 첨가된 배지를 신선한 배지로 교환해 준 다음 추가로 18시간 동안 배양한 후 분열중기세포를 수거하여 염색체 표본을 제작하였다. 직접법 및 대사활성화법 모두의 경우에 분열중기세포 수거 2시간 전에 colcemid(Gibco BRL)를 최종농도 0.2 μ g/ml가 되도록 각 플라스크에 처리하였으며, 분열중기세포를 trypsin-EDTA(0.25%) 용액을 사용해서 수거하여, 1000 rpm으로 5분간 원심분리하여 상층액을 제거하고, 저장액(0.075 M KCl)을 가해 37°C 수

육상에서 15분간 처리하였다. 다시 원심분리하여 상층액을 제거한 후 냉각된 고정액(메틸알콜 : 빙초산=3 : 1 v/v)을 가하여 20분간 전고정을 하였다. 다시 원심분리하여 고정액을 2회 교환해준 다음 공기건조법으로 염색체 표본을 만들고 5% Giemsa액(인산염 완충액 pH 6.8로 희석)으로 염색해서 cover glass로 봉입하였다.

염색체이상세포의 계수를 위해 분열중기세포를 각 시험군당 200개의 분열중기세포로부터 구조적 이상유무를 관찰하였고, polyploidy 세포의 계수를 위해 각 시험군당 500개의 분열상의 세포를 관찰하였다. 염색체이상세포의 출현빈도에 대한 용매대조군과 시험물질처리군 및 음성대조군과 양성대조군간의 유의차는 χ^2 검정법을 이용하여 검정하였다. 또한, 염색체이상세포에는 gap은 포함시키지 않았다.

다. 소핵 시험

4주령의 수컷 ICR mouse를 서울대학교 실험동물사육장으로부터 분양받아 사육기간을 6주일간 두었으며 사육조건은 온도 $22 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대 습도 $55 \pm 10\%$, 환기회수 10~12회/hr, 형광등 조명(12/12시간 명암, 조도 150~200 Lux)되는 서울대학교 수의과대학 동물사육장내 동물실험실 4호실에서 랫드용 폴리카보네이트사육상자($26 \times 42 \times 18$ cm, 명진기계)에 실험동물용 깔개(삼육실험동물센타)를 넣고, 1군씩(6마리) 수용하여 실험동물용 고형사료((주)삼양사료)와 상수 도수를 자유급여.급수하였다. 투여용량 및 시험군의 구성은 LD₅₀가 92 ml/kg으로 산출된 것을 기준으로 하여, 72시간내에 사망례를 나타내지 않는 최대 내성용량(Minimum Tolerance Dose, MTD)을 50 ml/kg으로 설정하였는데 이러한 용량설정의 근거는 MTD를 기준으로 다시한번 예비시험을 실시하여 다염성 적혈구가 30% 이상이 나오는 용량을 최고용량으로 설정하고 이 농도로 시간별로 부검하여 소핵이 최대로 나오는 시간을 부검시간으로 설정하였다. 이와 같은 실험을 근거로 Intralipidos 50, 25, 12.5 ml/kg을 생리 식염수((주)중외제약)로 균질하게 현탁조제하여 단회 복강내 투여하였다. 양성대조물질은 Mitomycin C를 체중 kg 당 2 mg/10 ml이 되도록 saline에 용해하여 복강내로 단회 투여하였다. 투여 후 골수세포 수거시간은 시험물질의 최고용량을 1회 투여 후 16시간, 24시간 및 48시간째에 소핵이 최대로 나오는 시간인 24시간을 본 시험의 골수세포 수거시간으로 하였다. 골수세포의 수거는 대퇴골로부터 골수를 0.5 ml fetal bovine serum(FBS)으로 관류시킨 다음 1,000 rpm으로 5분간 원심분리하여, 침전된 골수를 슬라이드에 도말한 후 공기 중에서 충분히 건조한 다음 메틸 알콜로 5분간 고정한 후 5% Giemsa액(인산염 완

충액 pH 6.8 로 희석)에 30분간 염색한 후 동일 완충액으로 1회 씻은 다음, 정염성적혈구와 다염성 적혈구의 식별을 용이하게 하기 위하여 0.004%의 구연산용액에 수초간 담그고 증류수로 1회 세척 후 실온에서 건조하여, 현미경 1000배의 배율하에서 관찰하였다. 소핵의 계수는 각 개체당 1,000개의 다염성적혈구(Polychromatic erythrocyte, PCE)를 세는 동안 나타나는 소핵다염성적혈구수(Micronucleated Polychromatic erythrocyte, MNPCE)를 계수하였다. 골수세포의 증식억제지표로서 500개의 총적혈구((성숙적혈구; Normochromatic Erythrocyte, NCE)와 PCE의 합) 중 PCE수를 계수하였다. 체중측정결과에 대하여는 Dunnett's t-test를 실시하고, 소핵다염성적혈구의 관찰빈도 및 총적혈구 대비 다염성적혈구비에 대한 용매대조군과 시험물질간의 유의성을 검정하기 위하여는 χ^2 검정법을 이용하였다. 결과의 판정은 용량의존적으로 소핵다염성적혈구수가 증가하였을 때를 소핵 유발성이 있다고 하고, 총적혈구 중 다염성적혈구비가 30% 이하로 억제되었을 때를 조혈기능억제 등의 세포독성이 있다고 판정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 복귀 돌연 변이 시험

시험물질의 복귀돌연변이 시험결과 S9 mix 비첨가의 경우(직접법), 모든 용량단계에서 시험군주인

Table 1. Reverse mutation test of Intralipidos in *Salmonella typhimurium*

Group	Dose ($\mu\text{l}/\text{plate}$)	S9 mix	No. of His ⁺ revertants/plate	
			TA98	TA100
Negative Intralipidos	0	-	22.3 \pm 2.0 ^{a)}	222.7 \pm 2.5 ^{b)}
	100	-	23.3 \pm 2.52	247.0 \pm 29.5
	50	-	20.0 \pm 2.6	190.7 \pm 3.8
	25	-	26.7 \pm 4.9	198.3 \pm 1.1
	12.5	-	14.0 \pm 3.6	181.7 \pm 15.9
	6.25	-	20.3 \pm 3.2	228.3 \pm 4.7
2-AF ^{b)}	10 μg	-	44.0 \pm 2.0*	
	1 μg	-	21.0 \pm 3.5	
	0.1 μg	-	15.7 \pm 5.0	
SAZ ^{c)}	1 μg	-		435.3 \pm 41.5*
	0.1 μg	-		221.7 \pm 19.8
	0.01 μg	-		190.3 \pm 27.9
Negative intralipidos	0	+	46.7 \pm 1.2	233.0 \pm 15.9
	100	+	58.3 \pm 21.0	204.7 \pm 24.1
	50	+	54.3 \pm 12.0	231.3 \pm 8.3
	25	+	36.3 \pm 14.7	232.7 \pm 12.7
	12.5	+	35.7 \pm 6.1	207.3 \pm 13.1
	6.25	+	48.3 \pm 10.7	196.0 \pm 8.7
2-AF	10 μg	+	1290.0 \pm 69.4*	396.3 \pm 116*
	1 μg	+	291.0 \pm 34.9*	276.0 \pm 19.0*
	0.1 μg	+	61.0 \pm 11.1	209.7 \pm 14.0

^{a)}, presented mean \pm S.D.; ^{b)}, 2-aminofluorene.; ^{c)}, sodium azide. *, significantly different from negative control ($p < 0.05$).

TA98, TA100에 대한 복귀변이 집락수는 음성대조군의 2배 이상 증가하지 않았으며 용량 의존적인 반응을 나타내지 않았다. 또한 S9 mix 첨가의 경우(대사활성법), 대체적으로 직접법의 경우와 유사한 결과를 보였다. 본실험에서 사용한 양성대조물질인 sodium azide, 2-aminofluorene의 복귀돌연변이 빈도는 직접법과 대사활성법에서 모두 복귀돌연변이 집락수가 대조군보다 유의성 있는 증가를 나타냈다(Table 1).

2. 염색체 이상 시험

본 시험에서는 intralipidos 100 $\mu\text{l/ml}$ 까지 neutral red 를 이용한 세포독성시험에서 세포증식억제를 일으키지 않아 이를 최고농도로 설정하였다.

직접법에서 각 농도별 시험물질 처리군의 염색체이상세포(TA: Total number of aberrant cells excluding gaps)의 출현빈도는 24시간 처리군(2.5~3.0%) 및 48시간 처리군(2.5~3.0%) 모두 용매대조군(3.5~4.5%)과 유의차가 없었다. Polyploidy 세포의 출현율도 24시간 처리군(0.2~0.4%) 및 48시간 처리군(0.2~0.4%) 모두 용매대조군(0.4~0.6%)과 유의차가 없었다(Table 2).

대사활성화법에서 각 농도별 시험물질 처리군의 염색체이상세포(TA: Total number of aberrant cells excluding gaps)의 출현빈도는 S9 mix 비첨가군(2.5~3.0%) 및 S9 mix 첨가군(2.5~3.0%) 모두 용매대조군(4.0~5.5%)과 유의차가 없었다. Polyploidy 세포의 출현율도 S9 mix 비첨가군(0.4~0.6%) 및 S9 mix 첨가군

Table 2. Chromosomal aberration test of Intralipidos on CHO-K₁ cell without metabolic activation

Compound	Dose ($\mu\text{l/ml}$)	Time (hr) ^{a)}	Observed cell	No. of Structural Aberrations							TAG (%)	TA (%)	Polyploidy ^{b)} (%)
				ctg	csg	ctb	csb	cte	cse	Frg			
Negative Control Vehicle ^{c)}	0	24-0	200	1	1	2	1	2	2	1	10 (5.0)	8 (4.0)	3 (0.6)
	0	24-0	200	2	2	3	1	1	2	0	11 (5.5)	7 (3.5)	3 (0.6)
Intralipidos	100	24-0	200	1	2	1	1	0	1	0	6 (3.0)	3 (3.0)	2 (0.4)
	50	24-0	200	2	1	2	1	1	2	0	9 (4.5)	6 (3.0)	2 (0.4)
	25	24-0	200	2	2	1	1	1	2	0	9 (4.5)	5 (2.5)	1 (0.2)
Mitomycin C	0.03	24-0	200	9	5	8	4	13	7	2	48 (24.0)	34 (17.0)	4 (0.8)
Negative Control Vehicle	0	48-0	200	2	2	1	3	1	1	0	10 (5.0)	6 (3.0)	3 (0.6)
	0	48-0	200	2	1	1	2	3	2	1	12 (6.0)	9 (4.5)	2 (0.4)
Intralipidos	100	48-0	200	2	1	1	2	2	1	0	9 (4.5)	6 (3.0)	1 (0.2)
	50	48-0	200	1	2	2	0	2	1	0	8 (4.0)	5 (2.5)	2 (0.4)
	25	48-0	200	1	3	1	2	1	1	0	9 (4.5)	5 (2.5)	2 (0.4)
Mitomycin C	0.03	48-0	200	23	12	21	11	17	15	3	102 (51.0)	67 (33.5)	3 (0.6)

^{a)}: Contact-Recover, ^{b)}: Polyploidy cells per 500 mitoses/dose, ^{c)}: 10% Saline, ctg: Chromatid Gap, csg: Chromosomal Gap, ctb: Chromatid Break, csb: Chromosomal Break, cte: Chromatid Exchange, cse: Chromosomal Exchange, Frg: Fragmentation, TAG: Total number of Aberrant cells including Gaps. TA: Total number of Aberrant cells excluding Gaps.

Table 3. Chromosomal aberration test of Intralipidos on CHO-K₁ cell with metabolic activation

Compound	Dose ($\mu\text{l/ml}$)	Time (hr) ^{a)}	S9	Observed cell	No. of Structural Aberrations							TAG (%)	TA (%)	Polyploidy ^{b)} (%)
					ctg	csg	ctb	csb	cte	cse	Frg			
Negative Control Vehicle ^{c)}	0	6-18	-	200	2	1	2	1	2	3	0	11 (5.5)	8 (4.0)	3 (0.6)
	0	6-18	-	200	3	2	2	1	5	3	0	16 (8.0)	11 (5.5)	3 (0.6)
Intralipidos	100	6-18	-	200	2	2	1	1	2	1	0	9 (4.5)	5 (2.5)	2 (0.4)
	50	6-18	-	200	1	1	1	0	2	2	0	7 (3.5)	5 (2.5)	2 (0.4)
	25	6-18	-	200	1	2	1	1	2	2	0	9 (4.5)	6 (3.0)	3 (0.6)
Cyclophosphamide	5	6-18	-	200	5	3	2	2	3	2	1	18 (9.0)	10 (5.0)	3 (0.6)
Negative Control Vehicle	0	6-18	+	200	3	2	3	1	1	2	0	12 (6.0)	7 (3.5)	2 (0.4)
	0	6-18	+	200	3	2	1	3	2	2	0	13 (6.5)	8 (4.0)	3 (0.6)
Intralipidos	100	6-18	+	200	2	1	1	1	1	2	0	8 (4.0)	5 (2.5)	2 (0.4)
	50	6-18	+	200	1	1	1	1	2	1	1	8 (4.0)	6 (3.0)	3 (0.6)
	25	6-18	+	200	2	1	2	2	0	2	0	9 (4.5)	6 (3.0)	2 (0.4)
Cyclophosphamide	5	6-18	+	200	16	5	4	6	8	4	1	44 (22)	23 (11.5)	4 (0.8)

^{a)}: Contact-Recover, ^{b)}: Polyploidy cells per 500 mitoses/dose, ^{c)}: 10% Saline, ctg: Chromatid Gap, csg: Chromosomal Gap, ctb: Chromatid Break, csb: Chromosomal Break, cte: Chromatid Exchange, cse: Chromosomal Exchange, Frg: Fragmentation, TAG: Total number of Aberrant cells including Gaps. TA: Total number of Aberrant cells excluding Gaps.

Table 4. Results of micronucleus test in ICR male mice treated intraperitoneally with Intralipidos

Compound	Route	Dose (ml/kg)	No. of animal	No. of MNPCE ^{a)} (Mean ± SD/1000PCE)	PCE ^{b)} (%, Mean ± SD)
Vehicle ^{c)}	i.p	0	6	0.33 ± 0.51	49.3 ± 5.5
Intralipidos	i.p	12.5	6	1.00 ± 0.89	51.3 ± 10.4
	i.p	25.0	6	0.83 ± 0.75	51.7 ± 5.1
	i.p	50.0	6	0.50 ± 0.54	37.9 ± 7.9*
Mitomycin C	i.p	2 mg/kg	6	5.66 ± 3.61*	42.4 ± 5.6*

^{a)}, MNPCE: Micronucleated polychromatic erythrocyte. ^{b)}, PCE: Polychromatic erythrocyte. ^{c)}, Vehicle: Saline.

*, Significantly different from mice treated with vehicle (p<0.05, by Chisquare test).

(0.4~0.6%) 모두 용매대조군(0.6%)과 유의차가 없었다(Table 3).

3. 소핵 시험

시험물질을 투여한 후 특이한 임상증상은 나타나지 않았으며, 시험물질의 투여 및 골수세포의 수거직전에 측정된 체중은 골수세포의 수거직전에 측정된 시험물질투여군의 체중이 용매대조군에 비해 유의한 체중변화를 나타내지 않았다. 소핵다염성적혈구수와 총적혈구대비 다염성적혈구수의 계수결과를 Table 4에 나타내었다. 용매대조군에서의 다염성적혈구 1000개당 소핵다염성적혈구의 관찰빈도는 0.33 ± 0.51 이고, 양성대조군에서는 5.66 ± 3.61 로서 용매대조군에 비해 유의하게 증가(P<0.05)하였다. 그러나, 시험물질투여군에서는 저용량, 중간용량 및 고용량군이 각각 1.00 ± 0.89 , 0.83 ± 0.75 및 0.50 ± 0.54 로서, 용매대조군에 비하여 시험물질투여군 모두에서 통계학적으로 유의성있는 변화를 볼 수 없었다. 또한 총 적혈구대비 다염성적혈구의 관찰빈도는 용매대조군은 $49.3 \pm 5.5\%$, 저용량투여군은 $51.3 \pm 10.4\%$, 중간용량투여군은 $51.7 \pm 5.1\%$ 이었으며, 고용량투여군과 양성대조군은 각각 $37.9 \pm 7.9\%$ 와 $42.4 \pm 5.6\%$ 로 고용량투여군에서 다른 모든 투여군에 비하여 유의성을 나타내었으나(P<0.05), 고용량 투여군에서 한 마리의 개체를 제외하고는 나머지 개체에서는 모두 출현빈도가 30% 이상이

었다.

이상의 결과를 종합하면, Intralipidos는 복귀돌연변이 시험에서 100 µl/plate까지는 복귀돌연변이원성이 없는 것으로 여겨지고, CHO-K1 세포를 이용한 염색체 이상시험에서는 대사활성제(S9 mix)의 첨가 여부에 관계없이 처리농도의 전 범위(100µl/ml)에서 염색체의 구조적 또는 숫적이상을 유발하는 작용이 없는 것으로 판단되었으며, 또한 본 시험조건에서 소핵유발성도 50 ml/kg까지는 없는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 서울대학교 수의과대학 수의과학연구소의 지원에 의해 수행되었음.

참고문헌

- Madeleine, J. Ball (1991): Hematological and biochemical effects of parenteral nutrition with medium-chain triglycerides, comparison with long-chain triglyceride. *Am J Clin Nutr*, **53**, 916-922.
- Jorgen nordenstrom. (1982): Metabolic Utilization of Intravenous Fat Emulsion During Total Parenteral Nutrition, *Ann. Surg.* 221-231.
- 식품의약품안전본부(1996): 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전본부 고시 제 96-8호.