

# 염화 카드뮴 간 손상에 관한 광학 및 전자현미경적 연구

계명대학교 의과대학 병리학교실

박관규 · 김영호 · 권건영 · 장은숙

영남대학교 생물학과

장 무 응

## Light and Electron Microscopic Study in Rat Livers Following Cadmium Chloride Administration

Kwan Kyu Park, M.D., Young Ho Kim, M.S., Kun Young Kwon, M.D. and Eun Sook Chang, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine*

Moo Ung Chang, Ph. D.

*Department of Biology, Yeungnam University*

This study was carried out to investigate the light and electron microscopic findings of the livers of rats after an intraperitoneal injection of cadmium chloride. The Sprague-Dawley rats were intraperitoneally injected with cadmium chloride dissolved in water, once a day for three days. These animals were sacrificed at 1, 3, 8, and 24 hr after the last injection. Control groups of the rats were also sacrificed in the same manner. The liver was extirpated and examined by both light and electron microscopy. The results obtained are as follows:

The parenchyma of the liver shows focal neutrophilic infiltration and spotty necrosis. The hepatocytes show fatty change, ballooning degeneration, swelling of the endoplasmic reticulum and mitochondria, increased numbers of secondary lysosomes and residual bodies. Focal karyolytic cells and double nuclei of the hepatocytes are occasionally seen. The terminal hepatic venules and sinusoids of the liver are congested. The Kupffer cells are increased in number. Therefore, it can be concluded that the cadmium is directly acted to hepatocytes resulting in cellular injuries and deposits in the fat droplets of the cytoplasm of the hepatocytes, not Ito cells as previously suggested. (Korean J Pathol 1992; 26: 28~39)

**Key Words:** Cadmium, Liver, Electron microscopy, Rat

서 론

접 수: 1991년 7월 25일,      게재승인: 1991년 10월 2일  
주 소: 대구시 중구 동산동 194번지,      우편번호 700-310  
계명대학교 의과대학 병리학교실,      박 관 규

산업이 발달함에 따라 오늘날 과학문명의 고도성장은 그 부산물로서 생태계의 균형을 파괴할 정도로 환

경을 오염시키고 있다. 특히 중금속류의 환경오염 물질은 다른 유기 오염물질과는 달리 분해되거나 변화를 받지 아니하고 환경 중에 미량으로 존재한다. 그중 카드뮴은 가장 널리 쓰이기 시작한 중금속의 하나로서 그 중독성에 관하여서는 그렇게 크게 알려져 있지 않았지만 일본 신통천 유역서 집단으로 발병한 소위 "Itai-Itai"병이 카드뮴 화합물 섭취로 인한 환경성 질환이었다는 것이 밝혀진 후 주목을 받게 되었다. 그 당시의 Itai-Itai병 연구반에 의하면 그 중독증세로서 근육통, 골연화증, 유산등이 호소 되었다고 한다<sup>21</sup>. 또한 급성 중독은 카드뮴 화합물에 오염된 식품을 다량 섭취한 후 일어날 수 있으며 이의 증상으로는 구역질, 구토, 설사, 복통, 근육통 및 간과 신의 손상, 호흡기 질환이 올 수 있다고 하였으며, 높은 농도로 노출되었을 때에는 폐와 소화기에 장애를 가져온다고 보고 하였다<sup>22</sup>.

Arena<sup>4)</sup>의 보고에 의하면 만성 중독일때 취각상실, 기침, 호흡곤란, 체중감소를 일으킨다고 한다. 그외에도 카드뮴의 독성에 관한 임상양상, 생리학적, 생화학적, 혈액학적, 생식학적 및 기형학적 측면으로 많은 보고가 있어 왔으나<sup>5-10)</sup> 병리조직학적 소견에 관한 보고는 극히 드문 편이고<sup>11-17)</sup> 특히 간조직의 변화에 관해서는 Rani 및 Ramamurthi<sup>18)</sup>가 물고기의 간에서 혈관의 확장과 울혈, 간세포의 공포화 변성, 부분적인 괴사 및 지방변성이 초래되었다고 보고한 바가 있을 뿐이며 기타 미세형태학적 변화에 기초한 연구는 전무한 실정이고 국내보고 또한 미미한 실정이다<sup>19-21)</sup>. 이에 저자는 카드뮴 급성 중독에 의한 신체 각 장기의 변화중 아직 그 보고가 별로 없는 간의 미세형태학적 소견을 관찰함으로써 그 중독 기전이나 형태학적 변화를 규명하고 그에 따른 예방이나 치료에 기여하고자 본 연구를 시작하였다.

### 재료 및 방법

실험동물로는 생후 8주된 체중 250 gm 내외의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 사용하였으며, 다음과 같이 4개의 군으로 나누어 실험하였다.

- 대조군 I: 아무 처치도 하지 않은 군 ..... (12)마리
- 대조군 II: 1.0 ml의 생리식염수를 복강에 주사한 군 .....(12)마리

실험군 I: 염화 카드뮴(CdCl<sub>2</sub>, No C-3141, Sigma, USA)을 증류수에 녹여 체중 1 kg당 2.5 mg을 하루 1번씩 3일간 복강에 주사한 군 .....(12)마리

실험군 II: 염화카드뮴을 체중 1 kg당 5.0 mg씩 실험군 I과 같은 방법으로 주사한 군 ..... (12)마리  
대조군 및 카드뮴을 투여한 실험군을 마지막 투여후 1시간, 3시간, 8시간 및 24시간에 3마리씩 도살하여 간조직을 채취하였다.

조직 채취를 위하여 흰쥐를 ether마취하에 흉복부를 절개한 다음 혈액응고를 방지하기 위하여 0.3 ml의 heparin을 심장의 좌심실에 주사하였다. 그리고 흉부 대동맥을 절개하고 카테터를 삽입한 후 생리식염수를 분당 4 ml속도로 서서히 관류하여 혈관내의 유동혈을 완전히 제거한 다음 0.5 % glutaraldehyde 및 0.5 % paraformaldehyde 용액으로 20분간 관류고정시킨 후 간조직을 적출하여 투과 및 주사전자현미경용 조직을 각각 채취하고 나머지 조직은 광학현미경용 재료로 사용하였다.

### 1. 광학현미경적 관찰

적출한 간 조직을 10 % 중성 포르말린에 고정하고 탈수한 후 침투과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 2~4 μm의 박절편을 만들어 hematoxylin-eosin염색을 하여 관찰하였다.

### 2. 투과형 전자현미경적 관찰

투과형 전자현미경용으로 채취한 간 조직을 1 mm<sup>3</sup>의 크기로 세절하여 2.5 % glutaraldehyde용액(0.1 M phosphate 완충액, pH 7.4)으로 1~4°C에서 2시간 전고정을 하고 0.1 M phosphate 완충액으로 세척한후 1 % O<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 용액에 2시간 후고정을 한 뒤 PBS로 세척하여 알코올로 탈수하고 propylene oxide로 치환한 후 Luft방법<sup>22)</sup>에 의한 epoxy 혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1 μm 두께로 박절한 후 toluidine blue염색을 실시하여 관찰 부위를 선택한 다음, Sorvall MT-5000형 ultramicrotome에 Dupont diamond knife를 부착하여 회백색(40~60 nm)의 간섭색을 나타내는 초박절편을 얻어 grid에 부착시킨 뒤 Watson<sup>23)</sup> 및 Reynolds방법<sup>24)</sup>에 의한 uranyl acetate

와 lead citrate로 이중 전자염색을 실시하여 Hitachi H-600형 투과형 전자현미경으로 관찰하였다.

### 3. 주사형 전자현미경적 관찰

주사형 전자현미경적 관찰을 위한 간조직은 1×1×4 mm정도 크기로 자른 후 일부는 dimethyl sulfoxide(DMSO) 할단면 관찰을 위하여, 또 일부는 세포내 미세구조물을 관찰하기 위하여 aldehyde-prefix O-D-O 방법<sup>25)</sup>으로 침연(maceration)하는데 이용하였다. DMSO할단면 관찰을 위하여 절취된 조직은 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde 혼합고정액에 더 고정을 한 후 PBS로 세척한 다음 1% O<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 2시간 동안 후고정을 하고 다시 PBS로 세척하였다. 세척된 조직은 25% DMSO에 30분간, 50% DMSO에 30분간 담근 다음 액체질소로 동결하여 조직을 할단하였다. 할단된 조직을 50% DMSO에 녹여서 다시 같은 PBS로 세척하여 2% tannic acid에 12시간 침투시킨 다음 1% O<sub>3</sub>O<sub>4</sub>로 2시간 동안 전도염색(conductive staining)한 후 알코올로 탈수하고 isoamyl acetate로써 침투를 시켜 Hitachi HCP-2형 입계점 건조기로써 액체 이산화탄소를 사용하여 입계점 건조를 하였다. 건조된 시료를 시료판에 부착한 후 Eiko 회사 IB-3형 이온 증착기(ion coater)를 사용하여 pt-pd 합금으로 증착한 다음 Hitachi S-520형 주사형 전자현미경으로 관찰하였다.

Aldehyde-prefix O-D-O 방법으로 침연을 하기 위하여 절취된 시료는 PBS로 세척한 후 1% O<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 1시간동안 후고정을 하고 같은 완충액으로 세척하였다. 그후 25% DMSO에 30분, 50% DMSO에 30분간 담근 다음 액체질소로 동결하여 조직을 할단하였다. 할단된 조직을 50% DMSO에 녹여서 다시 PBS

로 세척하였고 1% O<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 1시간 동안 더 고정후 0.1% O<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(20°C)에 약 72시간 침연한 다음 전도염색부터는 위와 같은 방법으로 처리하여 Hitachi S-520형 주사전자현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 광학현미경적 소견

대조군에서 간조직의 간삭(hepatic cord)은 대부분 1층으로 잘 유지되어 있고 간세포들은 풍부한 호산성 세포질과 1개의 핵을 가지고 있었다. Kupffer 세포들도 잘 유지되어 있는 동양혈관의 가장자리에 위치하여 있고 종말간세정맥도 정상적인 구조를 취하고 있었다. 염화 카드뮴 마지막 투여후 3시간의 간조직은 간소엽이 일부는 분열되어 있고 Kupffer 세포의 증가와 함께 호중구 및 임파구의 침윤이 관찰되었으며 동양혈관과 종말간세정맥은 심한 울혈의 소견을 보여주었다. 염화 카드뮴 마지막 투여후 8시간에는 3시간과 비슷한 소견을 보여주고 있으나 염증세포들의 침윤이 더욱 심해짐과 더불어 간 실질조직 내에 축적성괴사도 관찰되며 동양혈관은 울혈되어 있었다. 카드뮴 마지막 투여후 24시간에는 호중구의 침윤은 상당히 소실되어 있으나 간세포의 지방변성이 나타나고, 부분적인 풍선화 변성이 초래되었으며, 2개의 핵을 가진 간세포들도 다수 관찰되었다.

### 2. 전자현미경적 소견

1) 투과형 전자현미경적 소견: 카드뮴 클로라이드 마지막 투여후 1시간부터 간세포의 변화가 일어나고 있었다. 광학현미경적 소견에서 보이지 않았던 지방변성이 발견되었고, 이러한 세포질내의 지방적에 의해 간세포의 핵이 찌그러진 것도 관찰되었으며, 동양혈관 및 종말 간세정맥은 울혈과 함께 염증세포의 침윤이

### Key for abbreviations

ER: Endoplasmic reticulum  
F: Fat droplet  
It: Ito cell  
KP: Kupffer cell  
LC: Liver cell  
M: Mitochondria

N: Neutrophil  
Nu: Nucleus  
PV: Portal vein  
RBC: Red blood cell  
SD: Space of Disse  
Si: sinusoid

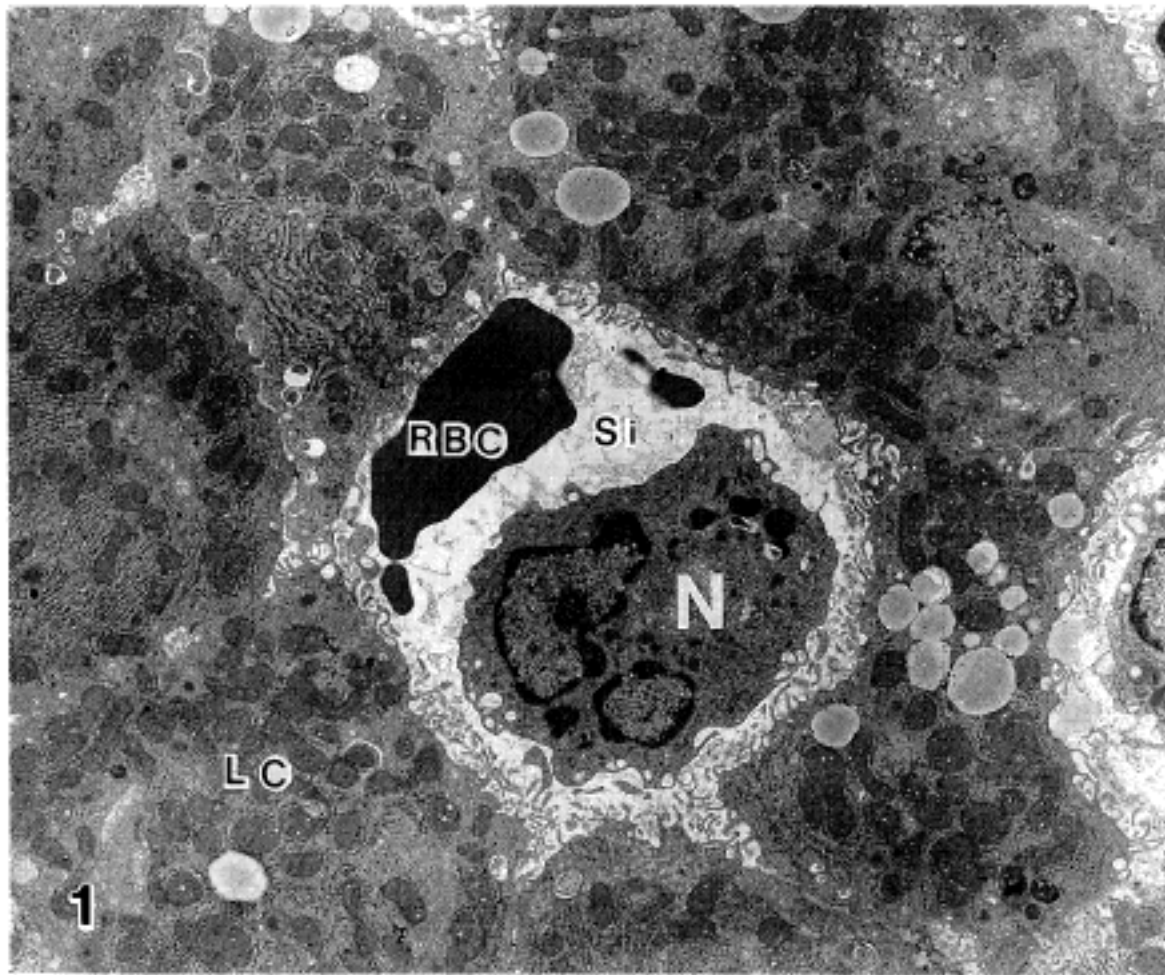


Fig. 1. The red cell and neutrophil are seen within the sinusoid of the liver. Adjacent hepatocytes show micro-vesicular fatty change(TEM,  $\times 5,100$ ).

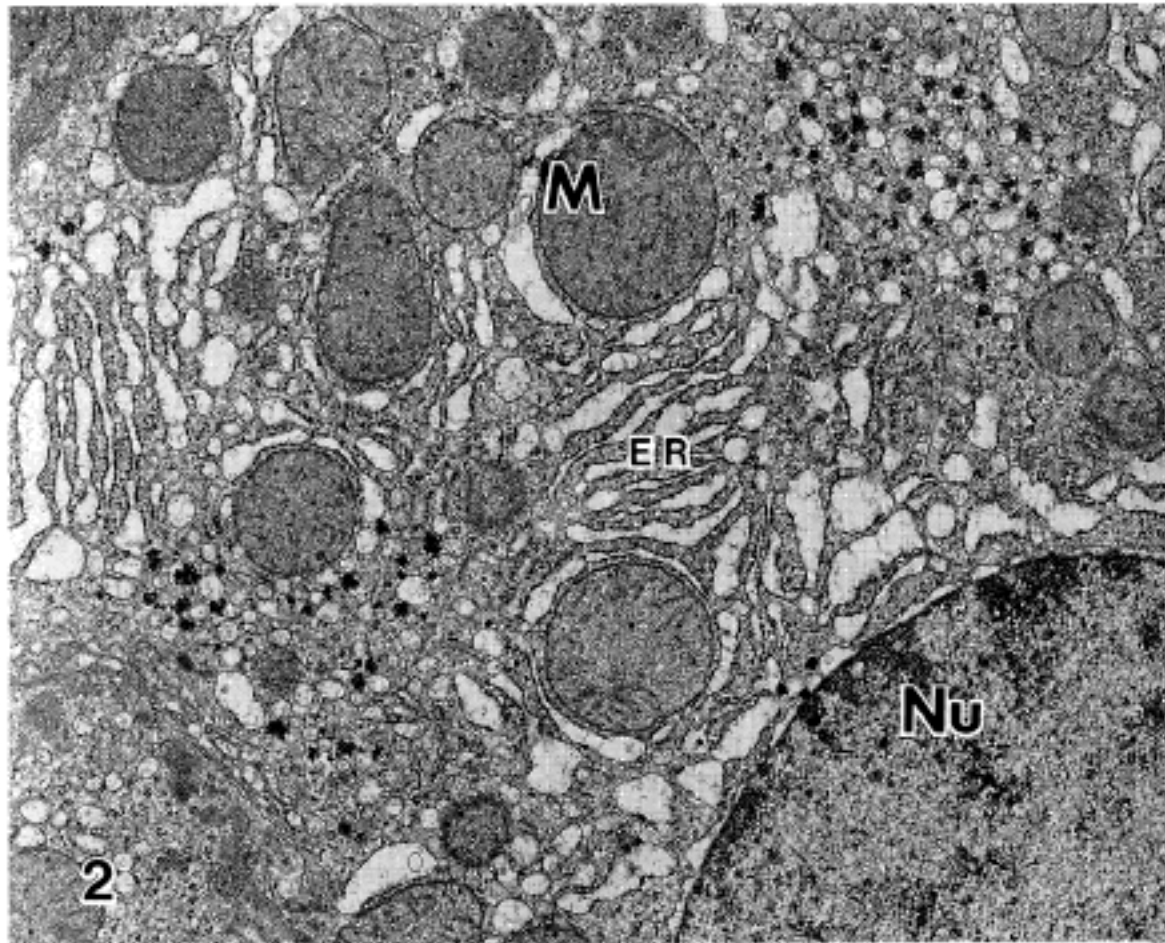
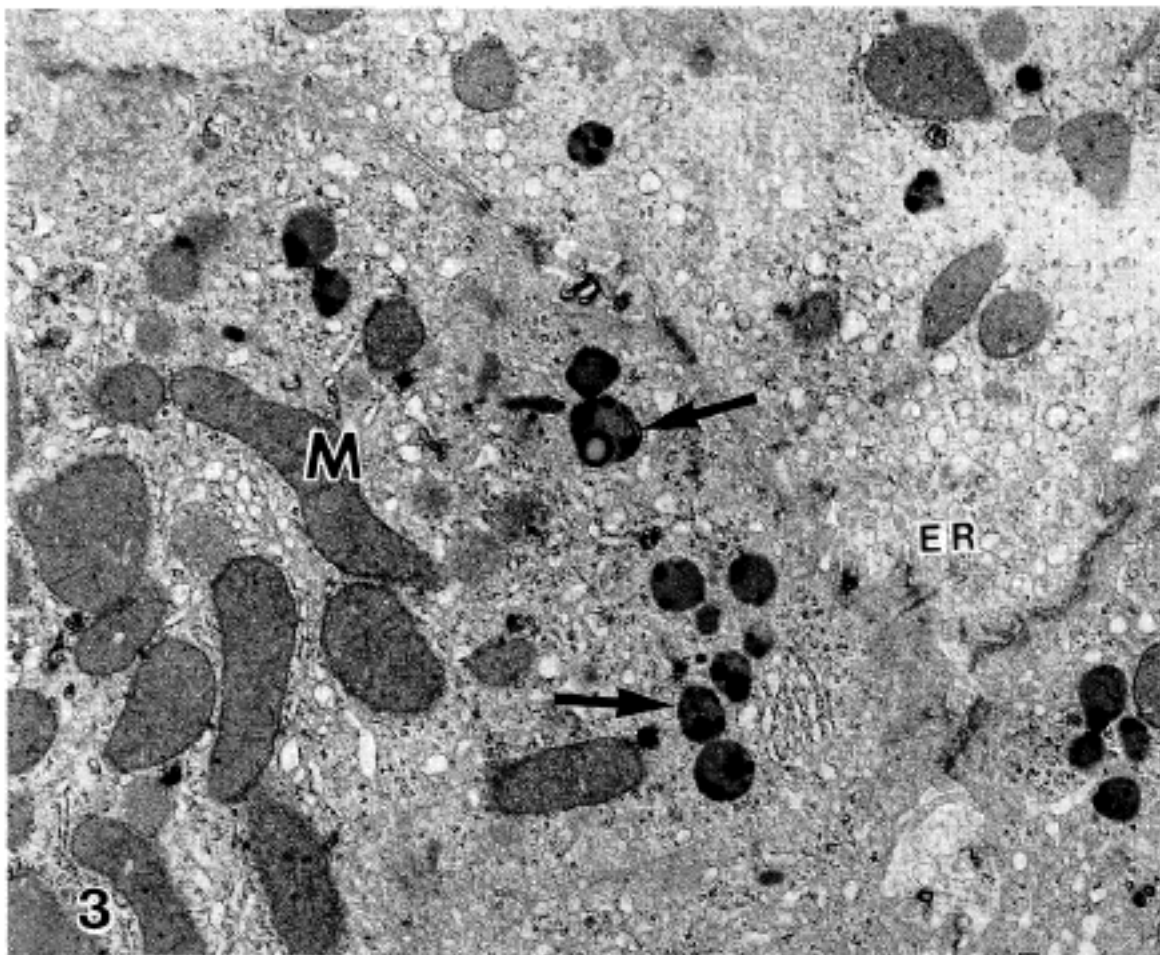


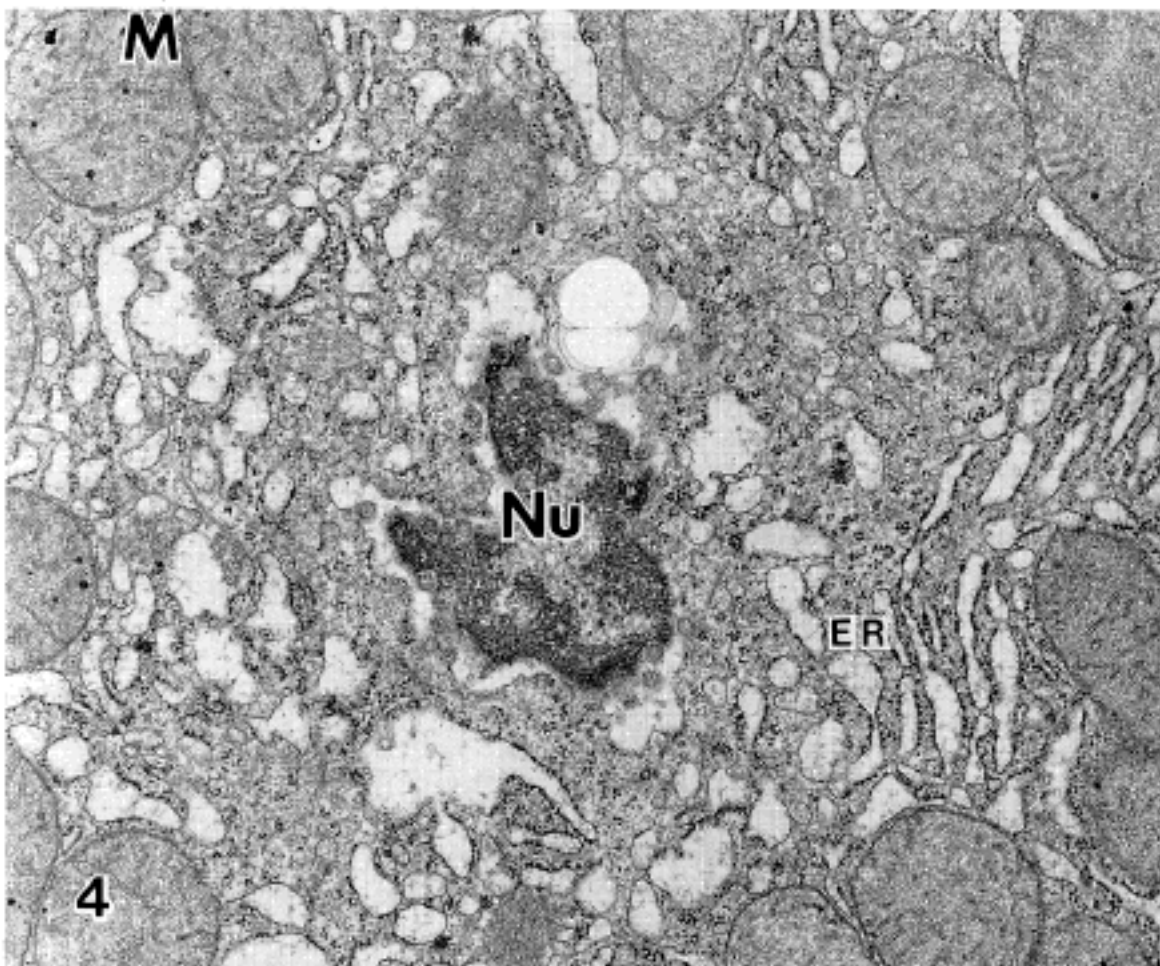
Fig. 2. The endoplasmic reticulum is dilated and proliferated. The mitochondria are slightly enlarged(TEM,  $\times 13,600$ ).

관찰 되었다(Fig. 1). 부분적인 내형질세망의 증식 및 종창(Fig. 2)과 함께 미토콘드리아의 종창도 관찰되었다. 3시간 후에는 지방변성과 함께 간세포내에 2차 리

소솜과 내형질세망의 숫자가 증가되기 시작하였다(Fig. 3). 마지막 투여후 8시간에는 내형질세망의 증식, 2차 리소솜의 증가 및 이상 미토콘드리아의 출현



**Fig. 3.** Marked increase of secondary lysosomes(arrow), and slight swelling of the endoplasmic reticulum is found. The mitochondria is elongated (TEM,  $\times 13,600$ ).



**Fig. 4.** The nucleus of the hepatocyte shows karyolytic change with irregular contour of the nuclear membrane and chromatin. The endoplasmic reticulum shows marked swelling(TEM,  $\times 20,400$ ).

과 함께 핵의 변화가 일어나기 시작하였는데 광학현미경에서 관찰되었던 이중핵과 함께 용해되고 있는 핵이 나타나기 시작하면서 내형질세망은 심한 증창을 보여

주었다(Fig. 4). 투여후 24시간에는 위의 소견들이 더욱 심해지면서 2차 리소솜의 증가와 많은 수초모양 잔류체(myelin figure like residual body)가 나타났

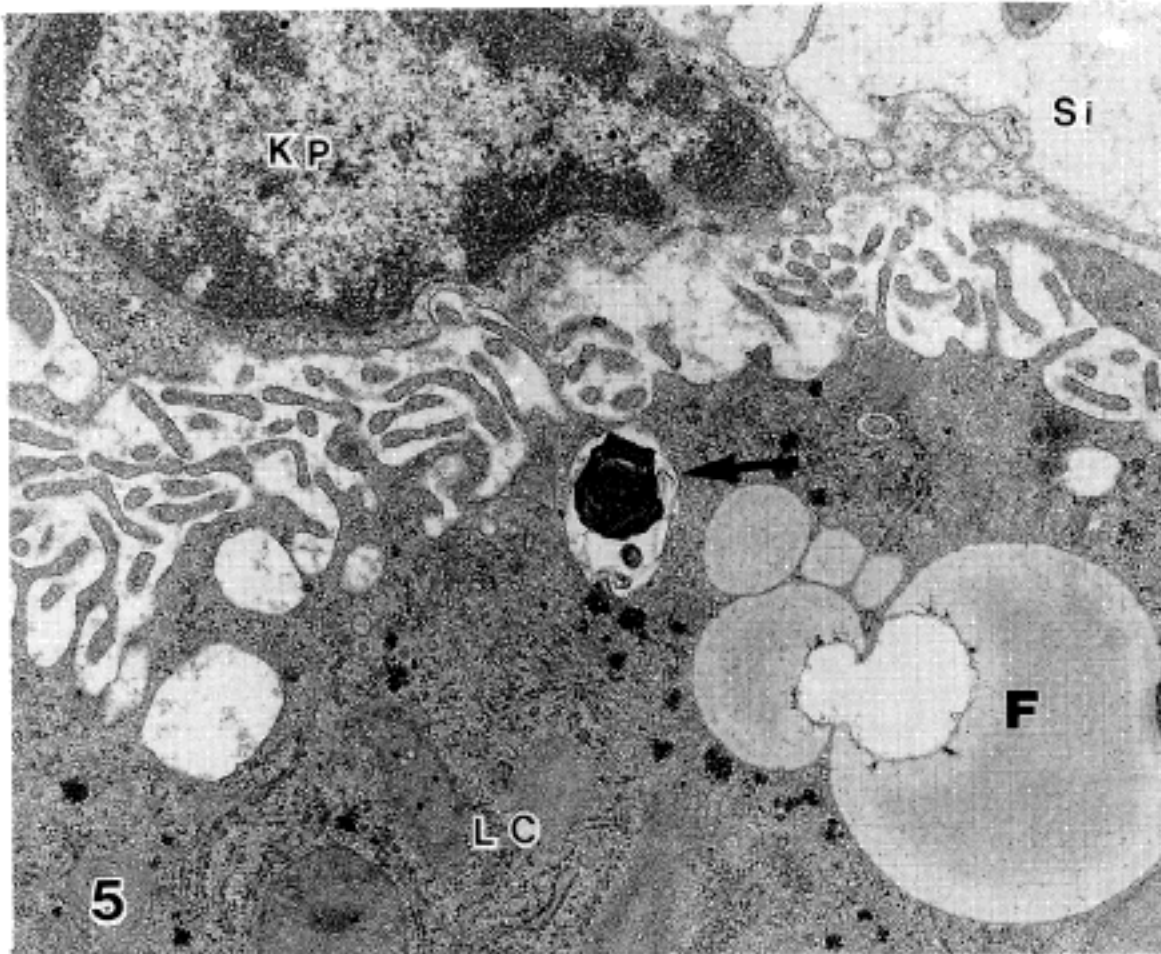


Fig. 5. Myelin figure-like residual body(arrow) is extruding from the hepatocyte. A Kupffer cell is seen(TEM,  $\times 20,400$ ).

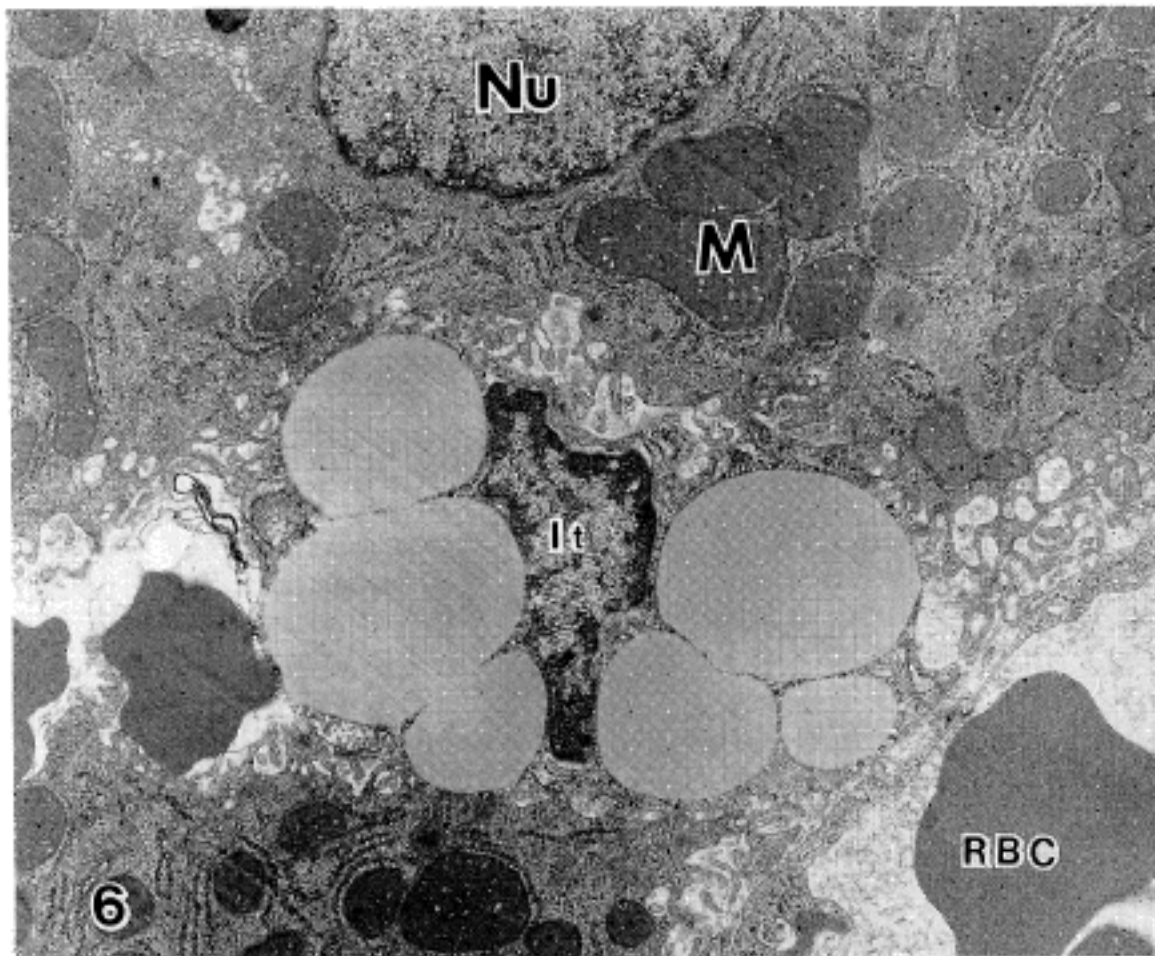


Fig. 6. The Ito cell contains many fat vacuoles which compress the nucleus. Red cells are seen within the sinusoid (TEM,  $\times 10,200$ ).

고 그들이 간세포 밖으로 배출되는 소견도 관찰되었다 (Fig. 5). 대조군에 비해 많은 수의 Ito 세포들이 관찰되었는데 숫적인 증가는 보였으나 구조의 변화는 관찰

되지 않았다(Fig. 6).

2) 주사형 전자현미경적 소견: 염화 카드뮴 투여 후 1시간이 지나면서 간조직내에는 종말간세포정맥과 동

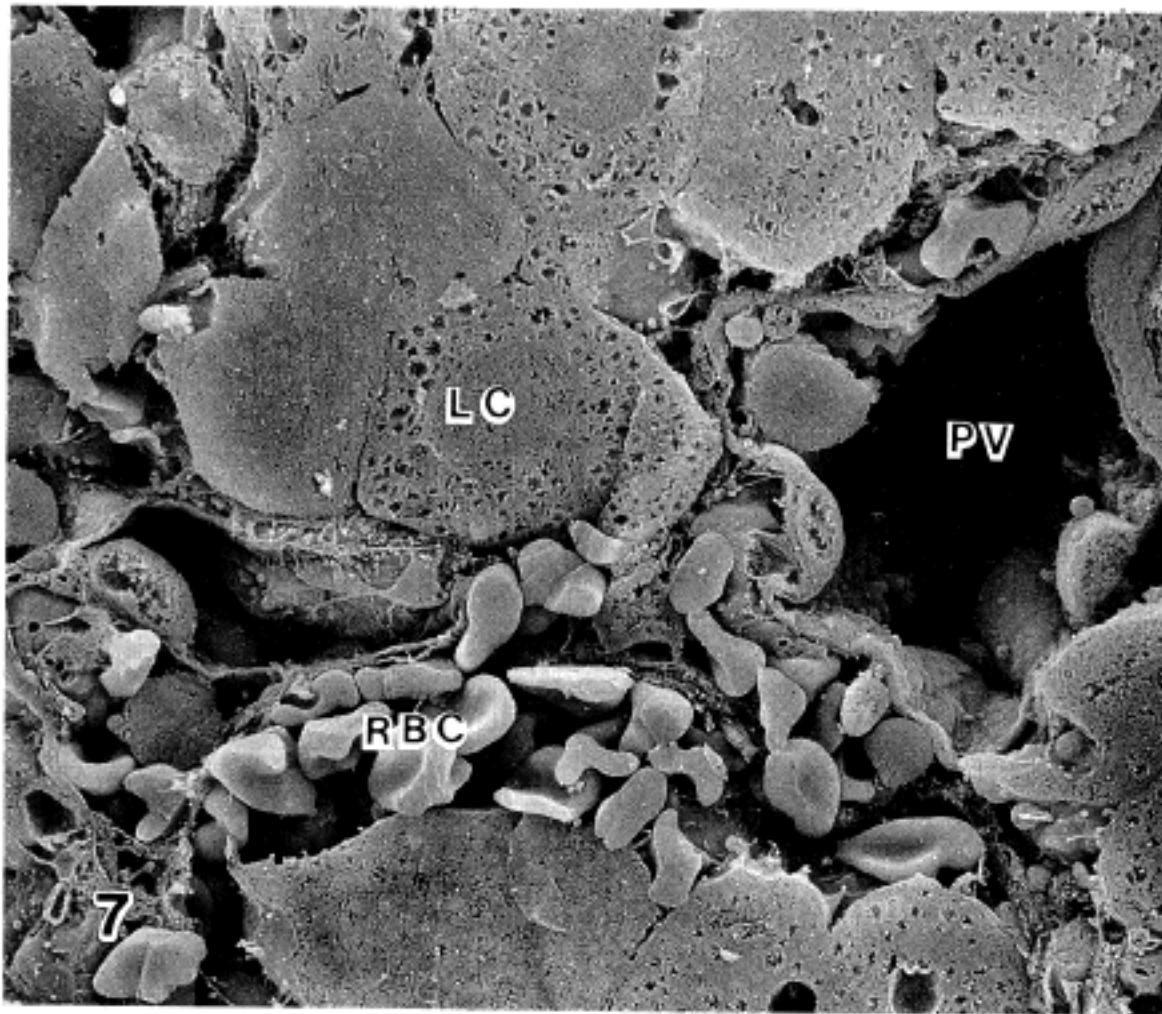


Fig. 7. Many aggregates of red blood cells and leukocytes are seen in the dilated sinusoids (SEM,  $\times 2,000$ ).

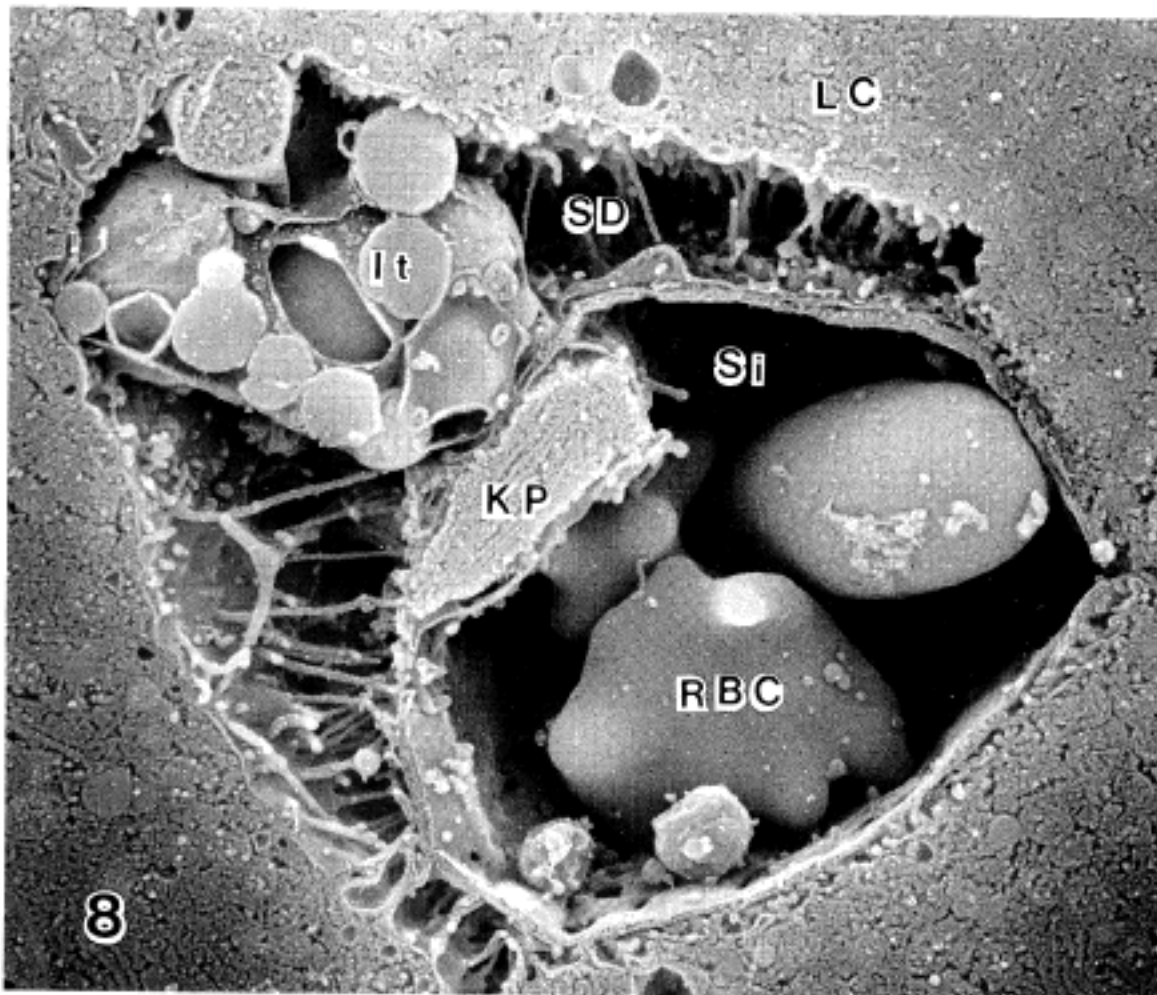


Fig. 8. Dilated space of Disse contains Ito cell and sinusoid reveals Kupffer cell and some red blood cells (SEM,  $\times 6,900$ ).

양혈관이 확장되면서 동양혈관 내피세포의 소공도 확장되었으며 간세포질 내에는 지방적도 관찰되었다. 염

화 카드뮴 투여후 3시간이 경과한 후에는 동양혈관이 더욱 확장되면서 동양혈관내에 적혈구, 호중구 및 임

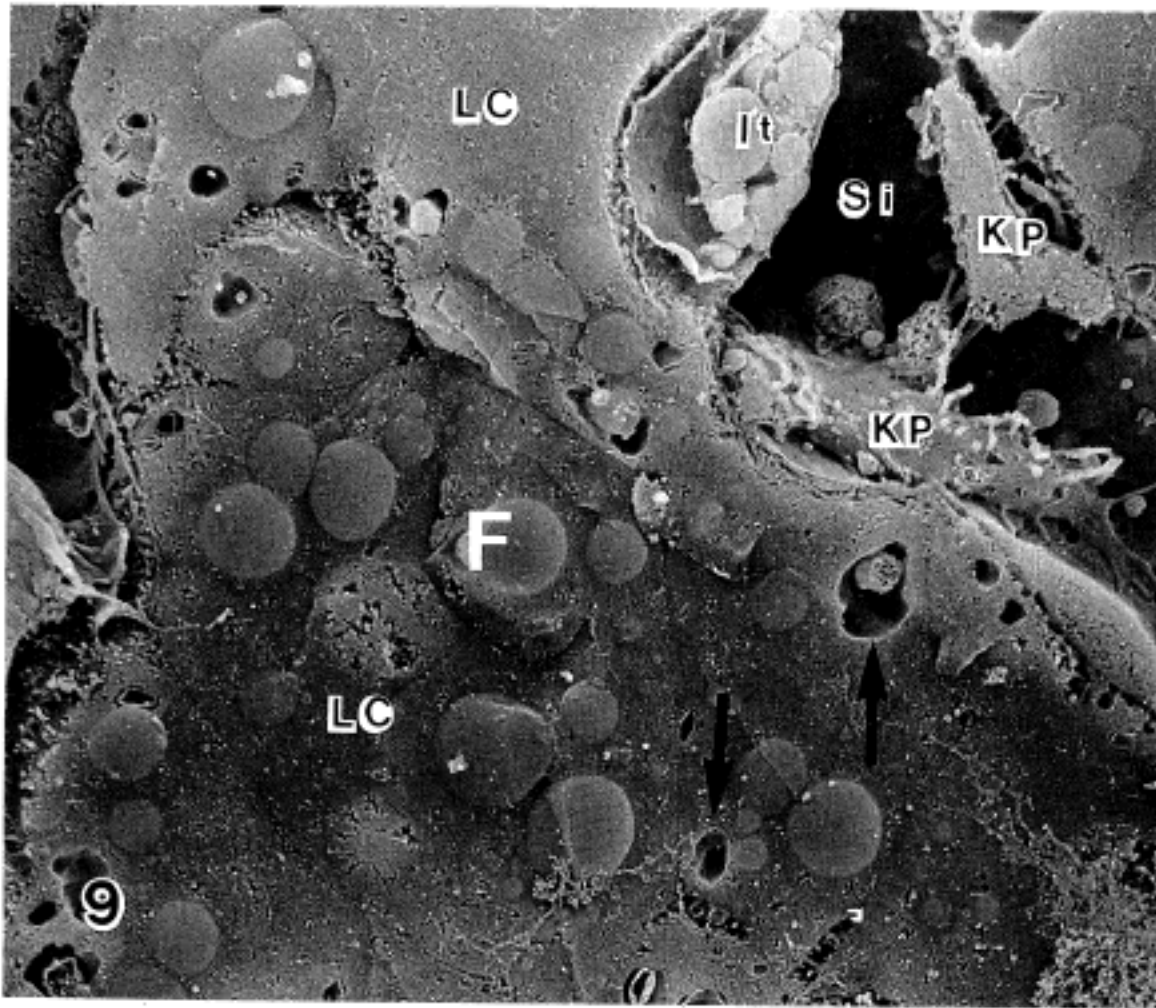


Fig. 9. The liver cells show many fat droplets and some secondary lysosomes(arrow). Also noted are Ito cell in the space of Disse and Kupffer cells in the dilated sinusoid (SEM,  $\times 3,000$ ).

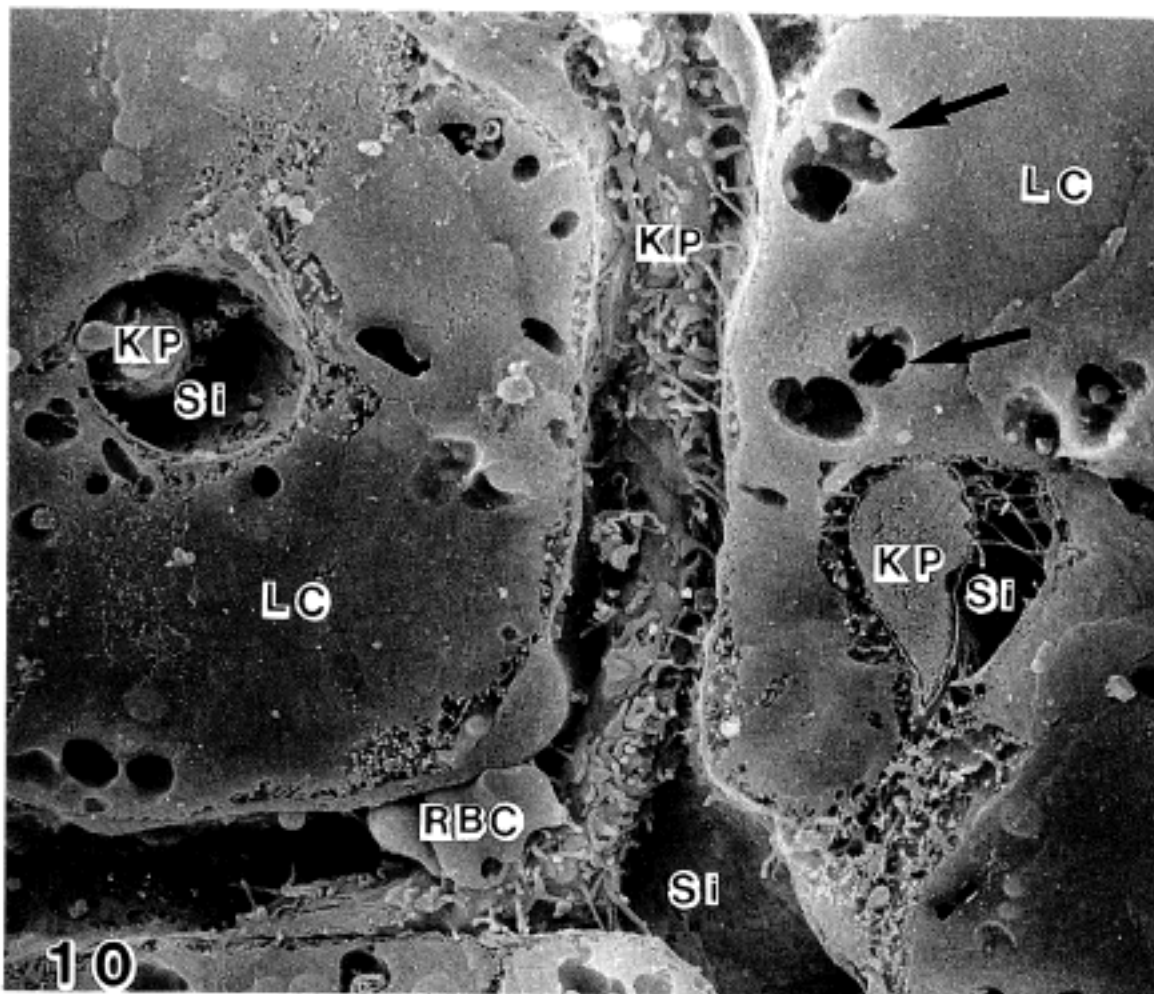


Fig. 10. The liver cells show numerous secondary lysosomes(arrows) and fat droplets. In the dilated sinusoids reveal well defined Kupffer cells (SEM,  $\times 2,700$ ).

파구의 수가 많아졌고 Kupffer 세포의 수도 증가하였다. 간 세포질내에는 2차 리소솜의 수가 증가되었고

지방적도 많이 관찰되었다. 8시간이 지난 후에는 종말 간세포정맥과 간 문맥의 확장과 함께 적혈구, 호중구 및



임파구의 증가가 뚜렷하였다(Fig. 7). 동양혈관 내에는 Kupffer 세포가 흔히 보였으며 Disse 강 내에 Ito 세포의 출현도 관찰되었다(Fig. 8). 간 세포질에는 내형 질세망이 확장되어 있으며 2차 리소솜의 수가 상당히 증가되었다. 24시간이 지나서는 간 세포질 내에 지방 적의 수가 현저히 증가하면서 2차 리소솜이 흔히 관찰 되었다. 확장된 동양혈관 내에는 Kupffer 세포의 증가를 보였으며 Disse강 내에는 Ito세포의 수가 증가 되었다(Fig. 9, 10).

### 고 찰

카드뮴 중독시에 주로 손상받는 장기는 신으로서 카드뮴의 침착이 주요 소견이며, 췌 및 폐에 관하여도 병리학적 소견이 기술되어 있다<sup>11,16,17,26,27</sup>. 간은 여러 화학물질의 주된 축적 기관일 뿐만 아니라 해독 작용의 일차적인 장소이기 때문에 비록 문헌상의 보고는 적으나 카드뮴의 주된 축적장소일 것으로 생각된다. 일찌기 Rani 및 Ramamurthi<sup>18</sup>와 Wani 및 Latey<sup>28</sup>, Gupta 및 Rajbanshi<sup>29</sup>는 물고기 간의 카드뮴 독성에 관한 병리학적 소견을 기술한 바 있는데, 그들에 의하면 간세포의 공포성 변성과 부분적인 괴사 그리고 췌 주변부의 간세포에서 지방 변화가 온다고 하였으나 본 연구에는 Kupffer 세포의 증가, 동양혈관 및 종말간세포의 울혈, 염증세포의 침윤, 지방변화, 간세포의 풍선화 변성, 축적성괴사등의 소견을 보였다. 특히 지방변화는 췌 주위의 간세포 뿐만 아니라 간실질 전체에 이러한 변화를 보였으며, 카드뮴 2.5 mg/kg 마지막 투여 후 8시간에 도살한 간에서부터 관찰되기 시작하였다. 역시 이때부터 간세포의 풍선화 변성과 축적성괴사가 관찰되기 시작하였고 다른 변화 들은 3시간부터 나타나기 시작하여 24시간까지 더욱 심해지는 경향을 보였다. Shin<sup>16</sup>, Chee<sup>11</sup> 및 Pe<sup>17</sup> 등의 전자현미경적 소견에 대해서도 소수 보고가 있으나 간의 변화에 관해서는 거의 없다. 간에서의 주된 변화로서 본 실험에서 관찰된 것은 지방변화, 내형질세망의 종창 및 증식, 미토콘드리아의 종창, 동양혈관 및 종말간 세포의 울혈, Kupffer 세포의 증가, 2차 리소솜의 증가 및 수초모양 잔류체의 세포내 출현, 호중구 및 임파구의 침윤, 용해된 핵 숫자의 증가, 이중핵을 가진 간세포의 출현 등이다. 지방변화는 광학현미경적 소견

에서도 이미 관찰된 소견으로서 그때는 8시간부터 관찰되었으나 전자현미경적 관찰로는 3시간부터 관찰되었다. 이러한 세포질내 지방적에 관한 다른 연구는 췌의 섬유아세포에 존재하는 지방적에 옥신 반응(oxine reaction)을 시키면 카드뮴-옥신 침전(cadmium-oxine precipitation)이 일어나서, 즉 전자밀도가 증가하여, 이러한 지방적내에 카드뮴이 포함되어 있다는 것을 시사한 보고가 있다<sup>11,30</sup>. 본 실험 과정중에서도 옥신 반응을 시도하였는데 지방적에 전자밀도가 증가하는 것을 확인하였으나 여기에 카드뮴이 함유되어 있는지의 여부를 확인키 어려워 본 실험의 결과에서는 제외하였으며 추후 더 연구해 보아야 할 과제라고 생각된다. 그외 광학현미경에서도 관찰되었던 소견들은 울혈의 소견과 이중핵을 가진 간세포인데, 후자는 재생과정의 세포에서 흔히 관찰될 수 있는 소견이다.

광학현미경에서 관찰되지 않았지만 전자현미경에서 관찰되었던 소견들 중 내형질세망의 종창은 가역적 세포상해의 한 형태이며<sup>31</sup>, 내형질세망의 증식은 간세포의 해독과정의 한 소견으로 알려지고 있다<sup>32,33</sup>. 미토콘드리아의 종창 역시 가역적 세포상해의 한 형태이며 이러한 종창과 함께 이상 미토콘드리아의 출현인데 이것은 미토콘드리아내에 전자고밀도 봉입체 같은 것이 있거나 혹은 세포질의 가성봉입이 미토콘드리아내에 존재하는 것 같은 모양을 하는 것으로서 Nishizumi<sup>16</sup>는 신세뇨관세포의 미토콘드리아의 변화에 관해 기술 한 바 있는데 수포화 및 기질의 전자밀도가 감소되는 난원상 미토콘드리아가 부분적으로 종창과 외막의 파괴가 관찰되었다고 하면서 이러한 변화들은 세포기능의 장애와 유관하다고 하였다. 또한 2차 리소솜의 증가와 수초모양 잔류체들이 1시간부터 관찰되기 시작하여 시간이 지날수록 증가하였는데 이러한 2차 리소솜은 두가지 경로를 통해 형성된다고 한다<sup>34,35</sup>. 한가지는 세포내 이입(endocytosis)의 과정을 통해 세포 밖에 있는 물질을 섭취하는 과정이고 또 다른 한가지는 개개의 세포기관들, 예를 들면 미토콘드리아나 내형질세망등이 국소적인 상해를 받은 후에 그 세포가 정상 기능을 유지하기 위해서 이들을 분해 처리해야만 할 경우에서 볼 수 있다고 알려져 있다. 이러한 리소솜과 자가탐식성 공포내에 카드뮴이 포함되어 있을 가능성도 있는 바 이는 앞으로 조직화학적 방법을 통해 밝혀져야 할 것으로 사료된다. 또한 수초모양 잔류체

들이 세포질 밖으로 배출되는 것이 전자현미경에서 관찰되기도 하였는데 이러한 잔류체들은 미분해된 조직 파편을 포함한 리소솜이 세포질내에 잔류함으로써 야기된다고 알려져 있다<sup>34)</sup>. 일부의 용해된 핵과 농축된 핵이 관찰되었는데 이것은 비가역성 세포괴사의 한 형태로 알려져 있다<sup>35)</sup>. Watari 등<sup>11)</sup>은 카드뮴 중독과 Ito 세포와의 관계에 관하여 언급한 바가 있는데, Ito 세포란 1951년에 Ito가<sup>36)</sup> 인체의 간조직에서 발견한 세포로서 많은 지방적 세포질 내에 갖고 있다. 그는 이것을 "fat-storing cell"로 명명하였는데 이 "fat-storing cell"은 그 지방적 내에 vitamin A를 포함하고 있는 것으로 알려져 있고<sup>37)</sup> Yamada 및 Hirosewa<sup>38)</sup>는 이 세포들을 "vitamin A-storing cell system"이라고 제안하면서 모든 vitamin-A-storing cell을 여기에 포함시켰다. 본 실험에서도 처음에는 Ito 세포에 어떤 변화가 있지 않을까, 특히 Ito 세포의 세포질에 포함된 지방적의 숫자가 증가되지 않을까 하는 기대 속에 많은 관찰을 해 보았으나 일부에서 지방적이 약간 증가되는 경우도 있었지만 대부분 큰 변화가 없는 것으로 확인되었다. 이 세포의 지방적내에 카드뮴의 성분이 있는지의 여부는 추후에 연구되어야 할 과제라고 생각되어진다. 본 실험에서 시도한 염화 카드뮴을 복강내 1일 1회씩 3일간 주사하고 마지막 주입후 시간 경과별로 광학 및 전자현미경 소견을 비교 검토해 본 결과 지방 변화가 전자현미경 소견에서 조금 일찍 발견되었으며, 광학현미경에서 관찰되지 않았던 미토콘드리아 및 내형질세망의 종창, 2차 리소솜의 증가 및 수초모양 잔류체의 출현등이 관찰되었고 시간이 경과될수록 위의 소견들이 약간 심해지는 외에 큰 변화는 없어서 시간 경과와의 유의성은 없는 것으로 사료되었고, 같은 군에서의 각 동물간에도 큰 차이는 없었다. 농도별로의 차이도 5.0 mg/kg 투여 했을 때의 변화가 조금 일찍 일어났을 뿐 큰 유의성은 없는 것으로 생각되었다.

### 결 론

염화 카드뮴을 흰쥐 복강내에 투여하여 간을 적출한 뒤 병리조직학적 소견을 광학현미경, 투과 및 주사전자현미경을 사용하여 관찰한 후 다음과 같은 결론을 얻었다.

광학현미경적 소견으로는, 염화 카드뮴 마지막 투여 후 3시간부터 Kupffer 세포의 증가, 동양혈관 및 종말간세정맥의 울혈, 호중구의 침윤이 보였고 8시간부터는 지방변성, 부분적인 간세포의 풍선화 변성 및 초점성괴사가 관찰되었다. 24시간이 경과한 뒤부터는 위의 변화들이 조금 심해지는 양상을 보였을 뿐 큰 차이는 보이지 않았다.

투과 및 주사전자현미경적 소견으로는, 카드뮴 마지막 투여후 3시간부터 지방변화가 일어났고 내형질세망의 종식과 종창, 미토콘드리아의 종창 및 일부 이상 미토콘드리아가 나타났고, 동양혈관 및 종말간세정맥의 울혈, Kupffer 세포의 증가와 2차 리소솜의 증가가 나타났다. 8시간부터는 위의 변화와 함께 일부의 용해된 핵과 이중핵을 가진 간세포가 출현하였으며 24시간 이후부터는 위의 소견들이 다소 심해지는 경향을 보였다.

이상의 성적을 종합하여 염화 카드뮴의 복강내 투여로 인한 간조직의 급성 변화는 Kupffer 세포의 증가, 혈관의 울혈, 염증 세포의 침윤, 간세포질의 손상, 지방변성등 세포의 가역성 변화가 주로 일어나며 심한 경우에는 핵의 용해가 동반되는 비가역성 변화까지 일어나는 것으로 보아 카드뮴에 의한 간세포의 손상기전은 카드뮴이 간세포에 내독소로 작용하여 세포상해를 초래했을 것으로 보이고 이러한 카드뮴의 간조직내 축적은 지금까지 생각되었던 Ito세포가 아니라 간세포내의 지방적일 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Tsuchiya KC. Causation of ouch-ouch disease, Part II, Epidemiology and evaluation. Keio J Med 1969; 18: 181-211.
- 2) Maebara T. Studies on calcium metabolism of the rat bone after long-term administration of a heavy metal(cadmium). Jap Orthop Asso 1968; 42: 287-300.
- 3) Friberg L. Cadmium in the environment, 2nd Edition, Cleveland, Ohio; CRC press. 1971.
- 4) Arena JM. Poisoning chemistry-symptoms-treatment, Thomas. Springfield, III 1963; 127: 92.
- 5) Kaviraj A. Chronic effects of cadmium on the behaviour, survival, growth and reproduction of fish and on aquatic ecosystem. Environ Ecol 1, 1983.

- 6) Larsson A, Bengtsson BE, Svanberg O. *Some hematological and biochemical effects of cadmium on fish. In Effects of Pollutants on Aquatic Organisms*(A. P. M. Lockwood, Ed.), Cambridge Univ Press London/New York, 1976, pp 35-45.
- 7) Larsson A. *Some experimentally induced biochemical effects of cadmium on fish from the Baltic sea. Ambio Spec Rep* 1977; 5: 67-8.
- 8) Newmann MW, Maclean SA. *Physiological response of the Cunner, Tautoglabrus adspersus, to cadmium. Histopathology, NOAA Tech. Rep. NMFS, SSRF-681, 1974, pp 27-33.*
- 9) Ravera O. *Cadmium in freshwater ecosystems*(Review). *Experientia* 1984; 40: 1-14.
- 10) Weiss, Bernard. *Behavioral toxicology of heavy metals. Neurobiol Trace Elem* 1983; 2: 1-50.
- 11) Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y. *Ultrastructural studies on a cadmium-storing cell in rat pancreatic tissues following cadmium chloride administration. J Electron Microsc* 1989; 38: 235-241.
- 12) Valois AA, Webster WS. *The choroid plexus as a target site for cadmium toxicity following chronic exposure in the adult mouse: an ultrastructural study. Toxicology* 1989; 55: 193-205.
- 13) Gupta RK, Barnes GW, Skelton FR. *Light-microscopic and immunopathologic observations on cadmium chloride-induced injury in mature rat testis. Am J Pathol* 1967; 51: 191-205.
- 14) Phillipotts CJ. *Histopathological changes in the epithelial cells of rat duodenum following chronic dietary exposure to cadmium, with particular reference to paneth cells. Br J Exp Path* 1986; 67: 505-16.
- 15) Lindqvist B, Nystrom K, Stegmayr B, Wirell M, Eriksson A. *Cadmium concentration in human kidney biopsies. Scand J Urol Nephrol* 1989; 23: 213-17.
- 16) Nishizumi M. *Electron microscopic study of cadmium nephrotoxicity in the rat. Arch Environ Health* 1972; 24: 215-25.
- 17) Damiano VV, Cherian PV, Frankel FR, Steeger JR, Sohn M, Oppenheim D, Weinbaum G. *Intraluminal fibrosis induced unilaterally by lobar instillation of CdCl<sub>2</sub> into the rat lung. Am J Pathol* 1990; 137: 883-94.
- 18) Rani AU, Ramamurthi R. *Histopathological alterations in the liver of freshwater teleost tilapia mossambica in response to cadmium toxicity. Ecotoxicology and Environmental Safety* 1989; 17: 221-26.
- 19) 윤배중. 자동차공장 근로자중 납땀공의 혈중 카드미움과 연합량에 관한 조사연구. *예방의학회지* 1981; 14: 111-16.
- 20) 박보영, 박정덕, 정규철. 급성 카드뮴 중독시 랏트의 고환조직내 Catalase 및 superoxide dismutase 활성도와 의 양-반응관계. *예방의학회지* 1988; 21: 295-306.
- 21) 정용, 정성근, 권숙표. 카드뮴 및 납화합물 중독에 의한 혈액학적 소견과 면역 적혈구에 대한 항체생산 세포수에 미치는 영향. *예방의학회지* 1982; 15: 89-94.
- 22) Luft JH: *Improvement in epoxy resin embedding method. J Biophysic Biochem Cytol* 1961; 9: 409-14.
- 23) Watson ML. *Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. J Biophysic Biochem Cytol* 1958; 226: 475-79.
- 24) Reynolds ES. *The use of lead citrate at high pH as electron opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol* 1963; 17: 208-12.
- 25) Tanaka K, Mitsushima A. *A revised osmium-DMSO-osmium method with aldehyde perfusion. J Microsc* 1984; 133: 213-16.
- 26) Tafanelli R. *Toxicity and pathogenic effects of intraperitoneal injections of cadmium chloride to the gold fish. Thesis, Oklahoma State University, 1972.*
- 27) Nordberg GF. *Health hazard of environmental cadmium pollution. Ambio* 1974; 3: 55-66.
- 28) Wani GP, Latey AN. *Toxic effects of cadmium on the liver of a freshwater teleost Garra mullya (SYKES). Curr Sci* 1983; 52: 1034-35.
- 29) Gupta AK, Rajbanshi VK. *Cytopathological studies resulting in cadmium bioassay with Heteropneustes fossilis(Bloch). Acta Hydrochim Hydrobiol* 1982; 10: 345-51.
- 30) Mizuhira V, Kimura M. *Clinic all-around*(Japanese Journal, "Kurininiku Ooru Araundo"). 1974; 23: 76-84.
- 31) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of diseases 4th ed. W. B. Saunders Company, 1989, pp 4-8.*
- 32) Reynolds ES. *Liver parenchymal cell injury: I. Initial alterations of the cell following poisoning with carbon tetrachloride. J Cell Biol* 1963; 19: 139-157.
- 33) Suzuki T, Mostofi FK. *Electron microscopic studies of acute tubular necrosis: Early changes in the proximal convoluted tubulus of the rat kidney following subcutaneous injection of glycerin. Lab Invest* 1966; 15: 1225-47.

- 34) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of diseases 4th ed. W. B. Saunders Company, 1989, pp 26-8.*
- 35) de Duve C, Wattiaux R. *Functions of lysosomes. Ann Rev Physiol 1966; 28: 435-92.*
- 36) Ito T. *Cytological studies on stellate cell of Kupffer and human liver. Acta Anat Nippon 1951; 26: 42.*
- 37) Nakane PK. *Ito's "fat-storing cell" of the mouse liver. Anat Rec 1963; 145: 265-6.*
- 38) Yamada E, Hirose K. *The possible existence of a vitamin A-storing cell system. Cell Struct Funct 1976; 1: 201-4.*
-