

랫트에 대한 Polychlorinated Biphenyl의 毒性에 미치는 α -Tocopherol과 Perilla oil의 効果

崔經鉉 · 金文石 · 黃斗煥 · 文宰奎 · 金聖五*

朝鮮大學校 醫科大學, *東新實業專門大學

Effects of α -Tocopherol and Perilla oil on the Toxicity of Polychlorinated biphenyl in Rat

Choi Kyung Hyun, Kim Moon Seok, Hwang Do Hwan
and Moon Jae Gyu, Kim Sung Oh*

Medical School, Chosun University

**Dongsin Vocational Junior College*

ABSTRACT

Effects of α -tocopherol and perilla oil on the toxicity of polychlorinated biphenyls (PCB) in male rat were studied. Rats were fed ad libitum for 6 weeks with the animal diet which contains PCB 30 ppm and 100 ppm. Perilla oil (0.5 g/kg body weight) and α -tocopherol (30 mg/kg body weight) were administered intraperitoneally twice a week for 6 weeks. Rats fed with PCB showed enlargement of liver and spleen, increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, serum lipid and cytochrome P 450 and decrease in body weight and glutathione.

When perilla oil was administered to rats fed with PCB increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, serum lipid and cytochrome P450 and decrease in body weight and glutathione were significantly augmented, compared to rats fed with PCB alone. This means that perilla oil potentiates the toxicity of PCB. On the other hand when α -tocopherol was administered to rats fed with PCB increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, serum lipid and cytochrome P450 and decrease in body weight and glutathione were significantly reduced, compared to rats fed with PCB alone.

This means that α -tocopherol reduces the toxicity of PCB. From the above results,

it may be concluded that PCB is metabolized by microsomal mixed function oxidase and the metabolite causes the toxicity and microsomal glutathione plays a role of protection on the toxicity of PCB.

서 론

Polychlorinated biphenyls (PCB)는 biphenyl 핵을 가지고 있는 물질로서 DDT, BHC 등과 유사한 유기염소 화합물로서 이론적으로는 201종의 이성체의 존재가 가능하나 Widmark에 의하면 102종의 이성체의 존재가 인정되고 있다¹⁾ PCB는 열에 안정하고 열용량이 크고 전기절연성, 불연성이며 화학적으로 불활성이고 내산, 내알칼리성으로 물에는 녹지 않고 유기용제에는 잘 녹는 성상을 가지고 있어 산업 전반에 걸쳐工業用資材로 널리 사용되어 왔다²⁾. PCB는 자연계에서 쉽게 분해되지 않고 그 사용량이 급격히 늘어남에 따라 自然生態系를汚染시키는 要因이 되고 있다. 특히 PCB汚染에 의한 中毒으로 가네미油症 사건이 1968年 日本 福岡市에서 발생하여 전세계적으로 PCB中毒 및 毒性에 대한 연구가 활발히 진행되었다^{3,4)}. 또한 1981年 New York市の Bringhamton의 state office 빌딩 變壓器의 폭발로 빌딩 전체를 汚染시킨 사건이 일어나 變壓器內에 絶緣油로 들어 있던 PCB의 汚染의 문제가 크게 대두 되었다.

PCB는 포유동물의 腸점막에서 흡수되어 肝세포 내의 mixed function oxidase (MFO)에 의해 대사되어^{21,22,33,37)} 보다 수용성이 증가되어 배설된다. 이 때문에 배설이 늦어지게 되어 지방조직, 간장, 신장, 뇌 등에 축적하게 되어⁷⁾ 鹽素痤瘡, 생식장애, 간 기능장애 등을 야기하며^{3,4,8)} 成長에 영향을 주며^{9,10,11,12,13,14)} 간암을 유발하기도 한다^{3,4,15)}.

들기름(perilla oil)은 우리나라에서 예로부터 老 化방지 및 强壯에 효과가 있다고 하여 民間療法으로 널리 이용되어온 들깨로 부터 얻은 植物油로 다른 植物油보다 不飽和도가 높다¹⁶⁾. 林은 들기름을 흰 쥐에 투여시 aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP)의 증가를 보이고 cytochrome P450함량이 증가하며 phenobarbital

수면시간이 단축 및 회복율의 증가를 보인다고 보고 하였으며¹⁷⁾ Lee 등은 들기름에 의해 α -tacopherol의 부족으로 인한 症狀을 관찰 보고하였으며¹⁸⁾ Hopkins 등은 不飽和脂肪이 腫瘍발생율을 높인다고 보고하였으며¹⁹⁾ Century는 간세포내의 MFO의 기능을 항진시킨다고 보고하였으나²⁰⁾. 한편 α -tocopherol은 抗酸化作用이 있는 비타민으로서 유기염소 화합물인 CCl_4 에 의한 毒性을 감소시키는 것으로 보고되어 있으며²¹⁻²³⁾ Roehm 등은 細胞內에서의 NO_2 및 O_3 에 의한 毒性을 감소시킴을 보고하였으며 脂肪의 過酸化를 막아줌을 보고하였으며²⁴⁾ Harman은 흰쥐에서 DMBA에 의한 腫瘍발생을 감소시켜줌을 보고하였다²⁵⁾.

PCB는 肝세포내의 MFO에 의해 代謝되어 alkylating radical을 생성하는데 이것이 세포내 巨大分子와 결합하여 장애를 유발한다²⁶⁾. 이 과정에서 PCB는 또한 MFO의 기능을 항진하게 되는데^{11,22,27)} MFO의 기능이 항진되면 體內로 들어오는 xenobiotics의 代謝에 영향을 주어 毒性이 증가되기도 하고 감소되기도 한다. 대표적인 경우가 phenobarbital로서 MFC의 기능이 항진되어 phenobarbital에 의한 수면시간이 단축되며 반대로 phenobarbital에 의해 MFO의 기능이 항진된 경우 다른 藥物의 代謝를 항진시켜 毒性의 증가 또는 감소를 가져오게 된다.

이상에서 PCB와 들기름을 병용 투여시 PCB에 의한 MFO의 기능 항진으로 들기름의 過酸化가 촉진되며 이로 인한 過酸化物에 의한 장애가 예상되며 한편 PCB와 α -tocopherol을 병용 투여시 MFO기능 항진에 따른 영향을 감소하리라 思料되어 본 實驗에 착수하여 몇가지 知見을 얻었기에 보고하는 바이다.

實 驗

1. 實驗動物

2. 試 薬

들기름: 市中에서 시판되는 食用 들기름(Iodine Value=120.5, Peroxide value=4.1)

Aspartate aminotransferase (AST) 측정용 시약 : 亞山세트

Alkaline phosphatase (ALP) 측정용 시약
: 250세트

p-Cholesterol 측정용 시약 : Iatron Co. Japan

흰쥐를 7群으로 나누어 藥物을 투여 하였다. 정상群은 사료와 물을 자유로이 섭취하게 하면서 6주 동안 사육하였다. A-1群은 PCB 30 ppm, A-2群은 PCB 100 ppm을 함유한 사료와 물을 자유로이 섭취하게 하면서 6주 동안 사육하였다. PCB함유 사료는 PCB를 ethyl alcohol에 용해하여 PCB가 각각 30 ppm, 100 ppm을 함유하도록 사료에 분무하고 ethyl alcohol이 증발한 다음 이를 잘 混和하여 정제로 하였다. B-1群은 PCB 30 ppm, 3-2群은 PCB 100 ppm을 함유한 사료와 물을 자유로이 섭취하게 하면서 6주 동안 사육하였으며 아울러 B-1群, B-2群 모두 체중 1kg당 0.5 g의 들기름의 양을 올리브유에 용해 그 용적이 0.2 ml가 되게 조제하여 주 2회씩 6주 동안 腹腔內 주사하였다. C-1群은 PCB 30 ppm C-2群은 PCB 100 ppm을 함유한 사료와 물을 자유로이 섭취하게 하면서 6주 동안 사육하였으며 아울러 C-1群, C-2群 모두 체중 1kg당 30 mg의 α -Tocopherol의 양을 올리브에 용해 그 용적이 0.2 ml가 되게 조제하여 주 2회씩 6주 동안 腹腔內 주

4. 生化學 檢查

흰쥐를 上記와 같이 사육하면서 2주 간격으로 체중을 조사하였으며 6주째 thiopental sodium으로 마취시킨 후 경정맥을 천자하여 혈액 3 ml를 취하여 실온에서 30분 방치한 후 원심분리하여 혈청을 분리 검사하였으며 이어 즉시 개봉하여 간장, 신장, 비장을 적출하여 그 중량을 조사하였다.

AST값을 Retman-Frankel변법²⁰⁾ 이용 측정하였다. 즉 2개의 시험관에 각각 완충 기질액 1 ml 씩 취하고 37℃ 항온조에 5분 이상 정치한 후 혈청 0.2 ml을 제1시험관에 넣고 제2시험관에는 대조혈 청 0.2 ml을 정확히 넣은 후 잘 혼합하고 37℃에서 30분간 가온하여 각 시험관에 DNPH 발색액 1 ml 씩을 가하고 혼합하여 실온에서 적어도 5분간 정치한 후 1시간 이내에 제2시험관을 대조하여 505 nm에서 제1시험관의 흡광도를 Shimazu UV spectro-photometer의 측정하여 검량선으로 부터 값을 구하였다.

ALP값을 Kind-King법을²⁷⁾ 이용 측정하였다. 즉 2개의 시험관에 기질완충액 20 ml를 정확히 취하고 37°C 항온조에 약 5분간 정치한 후 제1시험관에 혈청 0.05 ml을 넣어 잘 혼화하고 37°C 항온조에서 정확히 15분간 가온한 후 꺼내어 바로 정색시액 2.0 ml을 가하고 제2시험관에 정색시액 2.0 ml을 가한후 약 10분 후에 제2시험관을 대조로 하여 파장 500 nm에서 제1시험관의 흡광도를 측정하여 검량선으로 부터 값을 구하였다.

s-Triglyceride는 효소법³⁰⁾으로 측정하였다. 즉 검체용시험관 A, 맹검용 시험관 B, 표준용 시험관 S를 준비하여 A관에 혈청 0.02 ml, B관에 증류수 0.02 ml, S관에 표준액 0.02 ml을 넣은후 각 시험관에 각각 효소시액 3.0 ml을 가하고 잘 혼합 37℃ 항온조내에서 10분간 가온한 후 60분 이내에 맹검용 B관을 대조로 하여 파장 550 nm에서 A, S관의 흡

광도를 측정하여 검량선으로 부터 값을 구하였다.

4) s-Cholesterol 측정

s-Cholesterol은 Allain법³¹⁾으로 측정하였다. 즉 검체용 시험관 A, 맹검용 시험관 B, 표준치용 시험관 S를 준비하여 기질액 2.0 ml를 각각 넣은 후 37°C에서 5분간 가온한 후 A관에 혈청 0.02 ml B관에 증류수 0.02 ml, S관에 표준액 0.02 ml를 넣은 후 37°C에서 정확하게 5분간 가온한 후 각각 효소시액 2.0 ml를 가하여 잘 혼합하고 37°C에서 15분간 가온한 후 60분 이내에 B관을 대조로 하여 파장 500 nm에서 A, S 시험관의 흡광도를 측정하여 검량선으로 부터 값을 구하였다.

5) Cytochrome P450의 측정

혈액을 채취한 후 즉시 개봉하여 얻은 간절편 약 1 g을 잘게 썰어서 즉시 1.15% KCl-0.01M 인산 완충액(pH=7.4, 0°C) 5 ml에 넣고 homogenizer로 30초 동안 2회 균질화 하여 원심분리관에 옮기고 1.15% KCl-0.01M 인산완충액 3.5 ml로 homogenizer를 씻은 후 세액을 원심분리관에 합하여 0°C에서 9000×g로 20분간 원심분리한 후 지방층을 제거하고 다시 20분간 원심분리한다. 상등액을 초원심분리관에 옮기고 0°C에서 100,000×g로 60분간 원심분리한다. 상등액은 버리고 침강된 microsomal

pellet을 조심히 세척하고 1.15% KCl-0.01M 인산 완충액 4.0 ml로 다시 균질화 하고 난 다음 전체의 용량이 10 ml가 되게 한것을 시료로 하여 Omura와 Sato의 방법에³²⁾ 따라 cytochrome P450을 측정한다.

6) Glutathione의 측정

Glutathione의 측정은 Ellman法³³⁾에 따라 측정하였다. 즉 상기에서 간조직의 균질액을 원심분리하여 얻은 상등액 2 ml를 4% Sulfosalicylic acid 2 ml와 혼합 단백질을 침전시킨다. 이어 1500×g로 10분간 원심분리하여 상등액 0.5 ml를 취하여 0.1M을 인산완충액(pH=8.0)에 용해한 Ellman's disulfide시액 4.5 ml에 넣고 412 nm에서 흡광도를 측정 검량선으로 부터 값을 구하였다.

結 果

1. Polychlorinated biphenyl에 의한 영향

1) 體重 및 장기에 미치는 영향

PCB를 30 ppm 또는 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 후 體重 및 장기에 대한 變化를 Table 1과 Fig. 1에 나타내었다.

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 사육한

Table 1. Effects of polychlorinated biphenyl, perilla oil and α -tocopherol administered for 6 weeks on the body weights gain and relative organ weights in rat

Group	Body weight gain	Relative organ weight(glg body w.x100)		
		Liver	Kidney	Spleen
Normal(10)	86.7±7.6	3.96±0.51	0.81±0.08	0.37±0.04
A-1(10)	64.8±9.2#	4.47±0.64	0.79±0.09	0.43±0.04##
A-2(10)	54.1±9.6#	4.52±0.61#	0.82±0.09	0.48±0.05##
B-1(10)	21.4±8.2**	4.84±0.58	0.74±0.07	0.44±0.03
B-2(10)	16.9±6.7**	4.91±0.61	0.82±0.08	0.45±0.04
C-1(10)	49.6±5.9*	4.21±0.54	0.83±0.08	0.42±0.04
C-2(10)	40.4±5.4*	4.34±0.51	0.78±0.07	0.44±0.05

Values are the mean±S.D.. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. B-1, B-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet and also were administered i.p. perilla oil 0.5 g/kg twice a week for 6 weeks. C-1, C-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet and also were administered i.p. α -tocopherol 30 mg/kg twice a week for 6 weeks.

Asterisk# denotes the significance between normal group and A group, and asterisk* denotes the significance between A group and B group, and between A group and C group. # p<0.05, ## p<0.01, *p<0.05, **p<0.01

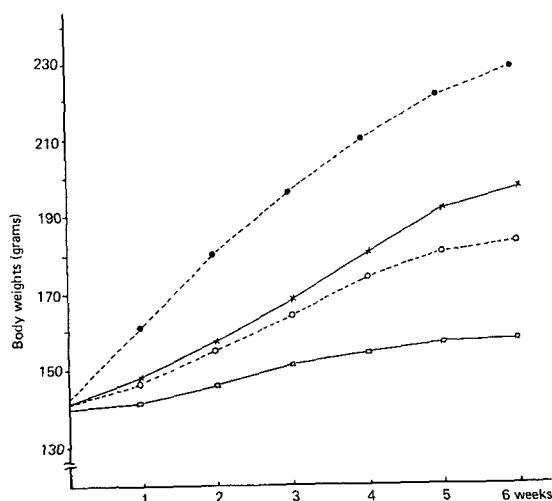


Fig. 1. Changes of Body weight of rats for 6 weeks; normal group, \times — \times PBC treated group. (A-2) PCB and α -tocopherol treated group. (C-2) —□— PCB and perilla oil treated group. (B-2)

경우 평균 사료 섭취량으로부터 PCB의 양을 환산하여 평균 PCB 3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day의 양을 경구 투여한 것과 같다. 정상군의 6주동안의體重증가는 86.7 ± 7.6 g이었다. 그러나 PCB 30 ppm, 100 ppm를 함유한 사료로 사육한 A-1군, A-2군은 64.8 ± 9.2 g, 54.1 ± 9.6 g의體重증가를 보여, 정상군에 비해 PCB의 투여량에 비례 有意하게體重이 감소하였다. 특히 PCB투여 초기에體重감소가 컸으며 외관상 랫트의 발육상태 즉 털의 윤기, 活動性 등이 떨어졌는데 이는 사료 섭취량과 관계가 있는 것으로 思料되었다. 한편 肝臟, 腎臟, 脾臟의

對體重化를 정상군과 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 사육한 A-1군, A-2군과 비교해 보면 肝臟의 경우 PCB에 의해 3.96 ± 0.51 에서 4.47 ± 0.64 , 4.52 ± 0.61 로 증가 하였다(B-2군의 경우 $p < 0.05$). 아울러 肝臟의 경우 PCB에 의해 0.37 ± 0.04 에서 0.43 ± 0.04 , 0.48 ± 0.05 로 PCB투여량에 비례 有意하게 증가하였다. 그러나 腎臟의 경우는 거의 영향을 받지 않았다.

2) AST, ALP 및 血中脂肪에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주동안 사육한 후 AST, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol에 대한變化를 Table 2 및 Fig. 2, Fig. 3에 나타내었다.

AST의 경우 정상군에서 26.7 ± 4.9 unit/l인 반면

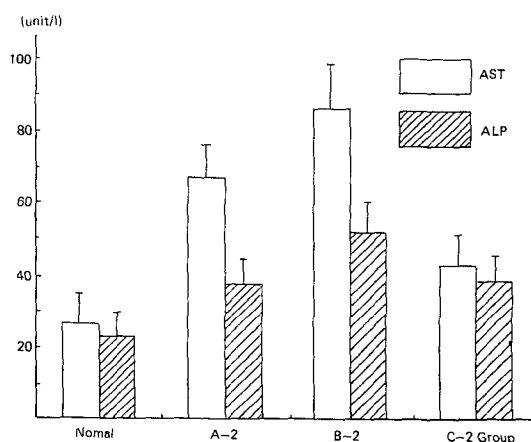


Fig. 2. Changes of Aspartate aminotransferase (AST) and Alkaline phosphatase (ALP) of rats between normal and treated groups. (A-2, B-2, C-2)

Table 2. Effects of polychlorinated biphenyl administered for 6 weeks on biochemical parameters in rat

Parameter	Group		
	Normal	A-1	A-2
AST(unit/l)	26.7 ± 4.9	$58.3 \pm 10.4^*$	$69.3 \pm 14.9^*$
ALP(unit/l)	23.6 ± 5.4	$37.1 \pm 8.9^*$	$46.1 \pm 10.6^*$
s-Triglyceride(mg/dl)	35.2 ± 6.1	$47.4 \pm 8.2^*$	$56.7 \pm 9.4^*$
s-Cholesterol(mg/dl)	93.7 ± 16.1	$107.6 \pm 18.2^*$	$114.3 \pm 18.9^*$

Values are the mean \pm S.D.. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. * $p < 0.01$

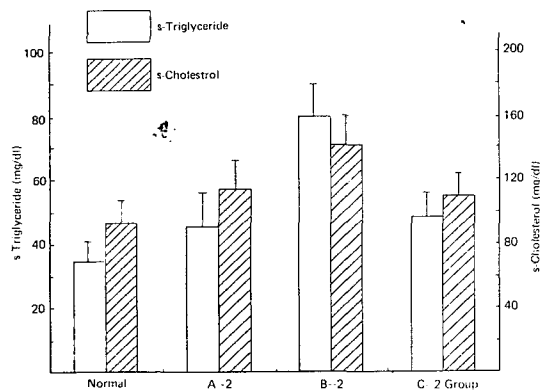


Fig. 3. Changes of s-triglyceride and s-cholesterol of rats between normal and treated groups. (A-2, B-2, C-2)

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 사육한 A-1군, A-2군에서는 58.3 ± 10.4 , 69.3 ± 14.9 unit/l로 PCB투여량에 비례하여 有意하게 증가하였다. ALP의 경우에도 정상군의 경우 23.6 ± 5.4 unit/l인 반면 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 사육한 A-1군, A-2군에서는 37.1 ± 8.9 , 46.1 ± 10.6 unit/l로 PCB투여량에 비례하여 有意하게 증가하였다.

한편 血中脂肪인 s-Triglyceride는 정상군의 경우 35.2 ± 6.1 mg/dl인데 반해 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 사육한 A-1군 A-2군에서는 47.4 ± 8.2 , 56.7 ± 9.4 mg/dl로 PCB투여량에 비례하여 有意性있게 증가하였다. s-Cholesterol의 경우에도 정상군의 경우 93.7 ± 16.1 mg/dl에서 107.6 ± 18.2 , 114.3 ± 18.9 mg/dl로 有意性있게 증가하였다.

2) Cytochrome P450과 Glutathione에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 후 cytochrome P450과 glutathione에 미치는 변화를 Table 및 Fig. 4에 나타내었다.

Cytochrome P450의 값은 정상군에서 2.51 ± 0.31 nmol/g인 반면 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 사육한 A-1군, A-2군에서는 4.91 ± 0.61 , 6.28 ± 0.74 nmol/g으로 PCB투여량에 비례하여 尤의하게 증가하였다. Glutathione의 값은 정상군에서 4.31 ± 0.54 μ mol/g을 보인 반면 A-1군, A-2군에서는 2.98 ± 0.35 , 2.28 ± 0.39 μ mol/g로 PCB투여량에 비례하여 尤의하게 감소하였다.

2. 들기름과 Polychlorinated biphenyl을 병용투여시의 영향

1) 체중 및 장기에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 대조군으로 A-1군 A-2군과 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하면서 들기름 0.5 g/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강 주사 병용투여한 실험군으로의 B-1군 B-2군과의 체중 및 장기에 대한 변화를 Table 1과 Fig. 1에 나타내었다.

대조군인 A-1군, A-2군의 6주 동안의 체중증가는 64.8 ± 9.2 g, 54.1 ± 9.6 g인 반면 들기름을 PCB와 병용투여한 실험군인 B-1군과 B-2군의 6주 동안의 체중증가는 21.4 ± 8.2 g, 16.9 ± 6.7 g으로 대조군에 비해 현저한 체중감소를 보였다. 이는 들기름이 PCB의 랫트 체중에 대한 영향을 더욱 강화시켰음을 뜻한다.

한편 간장, 신장, 비장의 대 체중비를 대조군인 A-1, A-2군과 들기름과 PCB를 병용투여한 실험군인 B-1군, B-2군 사이에 尤의적인 차이는 없었

Table 3. Effects of polychlorinated biphenyl administered for 6 weeks on cytochrome P450 and glutathione contents in rat

Parameter	Group		
	Normal	A-1	A-2
Cytochrome P450(nmol/g)	2.51 ± 0.31	$4.91 \pm 0.61^*$	$6.28 \pm 0.74^*$
Glutathione(μ mol/g)	4.31 ± 0.54	$2.98 \pm 0.35^*$	$2.28 \pm 0.39^*$

Values are the mean \pm S.D.. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. * $p < 0.01$

다.

2) AST, ALP 및 혈중지방에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주동안 사육한 대조군으로 A-1군과 A-2군과 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하면서 들기름 0.5 g/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강 주사 병용투여한 실험군으로의 B-1군, B-2군과의 AST, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol에 대한 변화를 Table 4와 Fig. 2, 3에 나타냈다.

AST의 경우 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 58.3 ± 10.4 unit/l, 69.3 ± 14.9 unit/l인 반면 PCB와 들기름을 병용투여한 실험군인 B-1군, B-2군에서는 76.7 ± 16.1 unit/l, 86.1 ± 16.9 unit/l로 유의성있게 증가하였다.

ALP의 경우에는 대조군과 실험군 사이에 유의성인 차이는 없었다. 한편 혈중지방인 s-Triglyceride는 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 47.4 ± 8.2 mg/dl, 56.7 ± 9.4 mg/dl인 반면 PCB와 들기름을 병용투여한 실험군인 B-1군, B-2군에서는 71.3 ± 13.1 mg/dl, 79.9 ± 14.4 mg/dl로 유의성있게 증가하였다. 아울러 s-cholesterol도 대

조군인 A-1군, A-2군의 경우 107 ± 18.2 mg/dl, 114 ± 18.9 mg/dl인 반면 실험군인 B-1군, B-2군에서 126 ± 18.8 mg/dl, 142 ± 20.5 mg/dl의 유의성있게 증가하였다.

2) Cytochrome P450과 Glutathione에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 대조군으로 A-1군과 A-2군과 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하면서 들기름 0.5 g/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강 주사 병용투여한 실험군으로의 B-1군, B-2군과의 cytochrome P450과 glutathione에 대한 변화를 Table 5과 Fig. 4에 나타내었다. cytochrome P450의 경우 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 4.91 ± 0.61 nmol/g, 6.28 ± 0.74 nmol/g인 반면 PCB와 perilla oil을 병용투여한 실험군인 B-1군, B-2군에서는 7.10 ± 0.93 nmol/g, 8.93 ± 1.02 nmol/g로 유의성있게 증가하였다. 한편 Glutathione의 경우 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 2.98 ± 0.35 μ mol/g, 2.28 μ mol/g인 반면 PCB와 perilla oil을 병용투여한 실험군인 B-1

Table 4. Effects of perilla oil on the influence of polychlorinated biphenyl on biochemical parameters in rat

Parameter	Group			
	A-1	A-2	B-1	B-2
AST(unit/l)	58.3 ± 10.4	69.3 ± 14.9	$76.7 \pm 16.1^{**}$	$86.1 \pm 16.9^{*}$
ALP(unit/l)	37.1 ± 8.9	46.1 ± 10.6	44.1 ± 10.4	51.6 ± 11.8
s-Triglyceride(mg/dl)	47.4 ± 8.2	56.7 ± 9.4	$71.3 \pm 13.1^{**}$	$79.9 \pm 14.4^{**}$
s-Cholesterol(mg/dl)	107.6 ± 18.2	114.3 ± 18.9	$126.4 \pm 18.8^{*}$	$142.1 \pm 20.5^{**}$

Values are the mean \pm S.D. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. B-1, B-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively and also were administered i.p. perilla oil 0.5 g/kg twice a week for 6 weeks. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 5. Effects of perilla oil on the influence of polychlorinated biphenyl on cytochrome P450 and glutathione content in rat

Parameter	Group			
	A-1	A-2	B-1	B-2
Cytochrome P450(nmol/g)	4.91 ± 0.61	6.28 ± 0.74	$7.10 \pm 0.93^{**}$	$8.93 \pm 1.02^{**}$
Glutathione(μ mol/g)	2.98 ± 0.35	2.28 ± 0.39	$2.16 \pm 0.36^{**}$	$1.88 \pm 0.31^{**}$

Values are the mean \pm S.D. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. B-1, B-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively and also were administered i.p. perilla oil 0.5 g/kg twice a week for 6 weeks. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

군, B-2군에서는 $2.16 \pm 0.36 \mu\text{mol/g}$, $1.88 \pm 0.31 \mu\text{mol/g}$ 로 유의성있게 감소하였다.

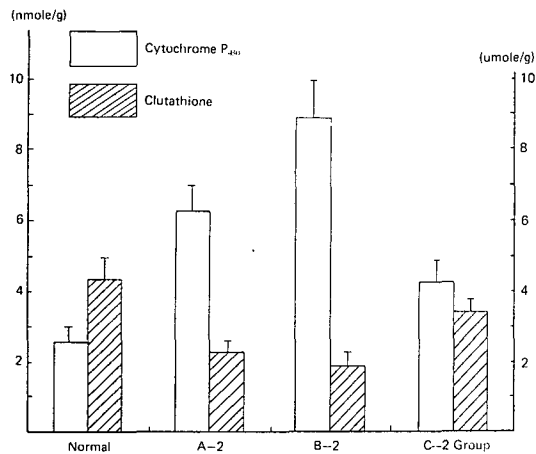


Fig. 4. Changes of cytochrome P450 and glutathione of rats between normal and treated groups. (A-2, B-2, C-2)

3. α -Tocopherol 과 Polychlorinated biphenyl 을 병용투여시의 영향

1) 체중 및 장기에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 대조군으로 A-1군, A-2군과 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하면서 α -tocopherol 30 mg/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강주사 병용투여한 실험군으로서의 B-1군, B-2군과의 체중과 장기에 대한 변화를 Table 1과 Fig. 1에 나타내었다.

대조군인 A-1군, A-2군의 6주 동안의 체중증가

는 $64.8 \pm 9.2 \text{ g}$, $54.1 \pm 9.6 \text{ g}$ 인 반면 α -tocopherol을 PCB와 병용투여한 실험군인 C-1군과 C-2군의 6주 동안의 체중증가는 $49.6 \pm 5.9 \text{ g}$, $40.4 \pm 5.4 \text{ g}$ 으로 유의하게 감소하였으나 perilla oil과 PCB를 병용투여한 실험군인 B-1군과 B-2군에 비해 감소정도는 훨씬 적었다. 한편 간장, 신장, 비장의 대체중비는 대조군과 실험군 사이에 유의성인 차이는 없었다.

2) AST, ALP 및 혈중지방에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 대조군으로 A-1군과 A-2군과 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하면서 α -tocopherol 30 mg/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강주사 병용투여한 실험군으로서의 C-1군, C-2군과의 AST, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol에 대한 변화를 Table 6과 Fig. 2, 3에 나타내었다.

AST의 경우 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 $58.3 \pm 10.4 \text{ unit/l}$, $69.3 \pm 14.9 \text{ unit/l}$ 인 반면 PCB와 α -tocopherol을 병용투여한 실험군인 C-1군, C-2군에서는 $38.7 \pm 7.6 \text{ unit/l}$, $42.3 \pm 8.5 \text{ unit/l}$ 로 유의하게 감소하였다. ALP도 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 $37.1 \pm 8.9 \text{ unit/l}$, $46.1 \pm 10.6 \text{ unit/l}$ 인 반면 실험군에서는 $29.5 \pm 6.4 \text{ unit/l}$, $37.3 \pm 8.1 \text{ unit/l}$ 로 유의하게 감소하였다. 한편 혈중지방인 s-triglyceride 및 s-cholesterol은 대조군과 실험군 사이에 유의성인 차이는 없었다.

3) Cytochrome P450과 Glutathione에 미치는 영향

PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육한 대조군으로 A-1군, A-2군과 PCB 30

Table 6. Effects of α -tocopherol on the influence of polychlorinated biphenyl on biochemical parameters in rat

Parameter	Group			
	A-1	A-2	B-1	B-2
AST(unit/l)	58.3 ± 10.4	69.3 ± 14.9	$38.7 \pm 7.6^{**}$	$42.3 \pm 8.5^{**}$
ALP(unit/l)	37.1 ± 8.9	46.1 ± 10.6	$29.5 \pm 6.4^{*}$	$37.3 \pm 8.1^{*}$
s-Triglyceride(mg/dl)	47.4 ± 8.2	56.7 ± 9.4	42.6 ± 8.1	48.1 ± 8.7
s-Cholesterol(mg/dl)	107.6 ± 18.2	114.3 ± 18.9	108 ± 17.9	109.8 ± 18.1

Values are the mean \pm S.D. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. C-1, C-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively and also were administered i.p. α -tocopherol 30 mg/kg twice a week for 6 weeks. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 7. Effects of α -tocopherol on the influence of polychlorinated biphenyl on cytochrome P450 and glutathione content in rat

Parameter	Group			
	A-1	A-2	B-1	B-2
Cytochrome P450(nmol/g)	4.91 \pm 0.61	6.28 \pm 0.74	3.18 \pm 0.52*	4.25 \pm 0.63*
Glutathione (μ mol/g)	2.98 \pm 0.35	2.28 \pm 0.39	3.91 \pm 0.49*	3.42 \pm 0.41*

Values are the mean \pm S.D. A-1, A-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively through the animal diet for 6 weeks. C-1, C-2 groups were administered PCB 30 ppm, 100 ppm respectively and also were administered i.p. α -tocopherol 30 mg/kg twice a week for 6 weeks. * p <0.05, ** p <0.01

ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하면서 α -tocopherol 30 mg/kg의 양을 주2회 6주 동안 복강주사 병용투여한 실험군으로서의 C-1군과의 cytochrome P450과 glutathione에 대한 변화를 Table 7와 Fig. 4에 나타내었다. Cytochrome P450의 경우 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 4.91 \pm 0.61 nmol/g, 6.28 \pm 0.74 nmol/g인 반면 PCB와 α -tocopherol을 병용투여한 실험군인 C-1군, C-2군에서는 3.18 \pm 0.52 nmol/g, 4.25 \pm 0.63 nmol/g으로 유의하게 증가하였다. 한편 glutathione의 경우 PCB를 투여한 대조군인 A-1군, A-2군의 경우 2.98 \pm 0.35 μ mol/l, 2.28 \pm 0.39 μ mol/l인 반면 PCB와 α -tocopherol을 병용투여한 실험군인 C-1군, C-2군에서는 3.91 \pm 0.49 μ mol/g, 3.42 \pm 0.41 μ mol/g로 유의하게 증가하였다.

고 찰

Polychlorinated biphenyls (PCB)는 1881년 Schmidt에 의해 합성된후 1930년대 부터 공업용으로 생산되어 지난 50여년동안 산업 전반에 걸쳐 공업용 재료로 널리 사용되어 왔다²⁾.

PCB의 독성은 1968년 일본 福岡市에서 발생한 가네미油症 사건과 1981년 미국 New York시의 Bringhamton의 state office 빌딩 변압기 폭발로 인한 PCB오염사건 등으로 많은 연구가 진행되었는데 일반적으로 분자내 염소함량 및 그 치환되어있는 위치에 따라 독성이 달라지는데¹⁾ 본 실험에서 사용된 PCB는 Kanechlor-500으로 그 주성분은 Pent-

achlorbiphenyl이나 di-, tri-, tetra-, hexachlorobiphenyl등이 혼재되어 있어 순품을 얻으려면 chromatography로 분리 정제해야 하나 이들 모두 PCB의 성상을 가지고 있어 Kanechlor-500을 가지고 실험을 하였다.

본 실험에서 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료로 6주 동안 사육하였을때 PCB의 양에 비례하여 체중감소현상을 보였다. PCB를 포유동물에 투여시, 돼지, 마우스, 연어에서는 체중증가현상을 보이나 밍크 원숭이, 새, 닭, 랫트에서는 체중감소현상을 보이는 것으로 알려져 있는데⁹⁻¹⁴⁾ 본 실험결과 Andres등의 실험결과와 일치하였다³⁴⁾.

또한 장기에 대한 영향을 보면 신장에는 영향이 없었으나 간장과 비장의 경우 대 체중비가 증가하였다.

본 실험결과 De Caprio 등의 보고에서 보인 결과와 일치하였으나⁵⁾ 간장의 경우 De Caprio 등의 결과에서 보인 결과 즉 PCB를 90일 동안 투여시 PCB의 투여량이 적은 경우 간장의 대 체중비는 증가하였으나 많은 경우에는 오히려 간장의 대 체중비가 감소한 사실에 유념할 필요가 있다. Rifkind의 실험결과에서도 유사하였는데³⁵⁾이 결과에 대한 해석으로 Kimbrough은¹⁵⁾은 PCB를 급성투여시 간장의 비대현상이 나타나지만 장기투여시에는 Ito 등³⁾과 Bruokner 등²²⁾에서 보인 간세포괴사를 고려하면 투여초기에는 증가하였다가 나중에는 감소한다고 하였다. 본 실험에서는 PCB투여기간이 6주로 90일 투여하는 경우보다 투여기간이 절반정도였으므로 간장의 대 체중비가 증가하였다가 감소되는 단계인 것으로 사료된다.

한편 본 실험에서 PCB에 의해 AST, ALP 값 모두 증가하였는데 이 결과는 Silkworth 등의 결과와는 일치하였으나³⁶⁾ Rifkind 등의 결과와는 상반되었는데³⁵⁾ Rifkind 등의 결과는 닭에서 급성투여시의 결과임으로 다를 수도 있다고 사료된다. 또한 본 실험에서 PCB에 의해 혈중지방인 s-triglyceride와 s-cholesterol의 증가를 보였는데 De Capric 등의 보고에서 같은 결과를 유추할때 사료섭취량에 따른 변화가 아니고 PCB의 자체의 독성에 기인한 것으로 해석한 것으로⁵⁾ 보아 PCB에 기인한 것으로 사료된다. 또한 본 실험에서 PCB의 투여량에 비례 cytochrome P450의 증가와 glutathione의 감소를 보였는데 이는 PCB가 간세포내 mixed function oxidase (MFO)에 의해 대사되며 또한 PCB가 MFO의 기능을 항진시키는 보고와 일치하며 PCB에 의해 glutathione의 감소를 보인 Shimada의 실험결과와 일치하였다³⁷⁾.

본 실험에서 PCB와 병용투여한 들기름은 우리나라에서 옛부터 노화방지 및 강장에 효과가 있다고 하여 민간요법으로 널리 식용되는 들깨로부터 얻은 식물유로 일반적으로 타 식물유보다 지방의 불포화도가 높다¹⁶⁾. 일반적으로 불포화지방산은 간세포내에서 MFO에 의해 대사되는 과정에서 과산화물을 생성하여 이것이 세포에 장애를 줄 수 있다. 특히 Century는 불포화도가 높은 지방은 간세포내 MFO의 기능을 항진시킨다고 하였다²⁰⁾. 또한 불포화지방이 종양 발생율은 높인다는 Hopkins 등의 보고를 고려할 때¹⁹⁾ 들기름과 PCB의 관계는 관심의 대상이 된다. 왜냐하면 PCB는 간세포내에서 MFO에 의해 alkylating radical을 생성하는데 이것이 세포내 거대분자와 결합하여 세포에 장애를 유발하며 이 과정에서 PCB가 MFO의 기능을 항진하게 되는데²⁶⁾ 하나의 물질에 의해 MFO의 기능이 항진되면 체내로 들어오는 xenobiotic의 대사에 영향을 주어 xenobiotics의 독성이 증가되기도 하고 독성이 감소되기도 한다. 본 실험은 이 점에 착안하여 들기름과 PCB를 병용투여하여 PCB만을 투여한 경우와 비교관찰하였다. 들기름과 PCB를 병용투여한 실험군과 PCB만을 투여한 대조군을 비교하여보면 체중

증가 및 장기에 대한 영향에서 perilla oil과 PCB를 병용투여한 경우 장기에 대한 영향은 거의 없었으나 체중은 유의성있게 감소하였다. 아울러 AST, ALP 값은 들기름과 PCB를 병용투여한 실험군은 PCB만을 투여한 대조군에 비해 AST값은 유의하게 증가하였으며 ALP값은 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다. 한편 s-triglyceride와 s-cholesterol 값도 들기름과 PCB를 병용투여한 실험군은 PCB를 투여한 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 아울러 cytochrome P450 값도 유의하게 증가했고 glutathione 값은 유의하게 감소했다. 이상의 결과를 보면 들기름과 PCB를 병용투여한 경우 PCB만을 투여한 경우에 비해 PCB에 의한 영향을 한층 강화시켜 주었다. 林¹⁶⁾은 들기름을 흰쥐에 투여시 AST, ALP의 증가를 보이고 cytochrome P450의 함량이 증가하며 phenobarbital의 수면시간의 단축 및 회복율의 증가를 보인다고 보고하였다. 이 사실을 감안하면 본 실험에서 들기름과 PCB를 병용투여한 경우 PCB만을 투여한 경우에 비해 PCB에 의한 영향을 한층 강화시켜 준 원인으로 들기름이 PCB의 작용을 강화시켜 나타났는지 아니면 PCB의 작용을 강화시키지 아니하고 들기름 자체의 작용에 의해 나타났는지에 대한 해석이 필요하다고 사료된다.

일반적으로 MFO의 기능을 항진하는 두가지 물질을 병용투여시의 영향을 검토하기 위해서는 acetaminophen과 ethanol의 영향을 고려해 보고저한다. Ethanol에 의해 acetaminophen의 독성이 증가한 보고와 ethanol에 의해 acetaminophen의 독성이 감소한다는 보고가 서로 상충되지만 전자의 경우 ethanol을 장기투여하여 이미 MFO의 기능이 항진된 투여한 acetaminophen 경우 체내에서 빨리 대사되기 때문에 독성 발현은 빨리 나타나나 독성은 감소한다고 보고하였으나 일반적으로 MFO의 기능을 항진하는 두가지 물질을 병용투여시 그 독성은 증가하는 것이 일반적이다. 예를 들면 金 등³⁸⁾ 들기름과 acetaminophen을 병용투여시 들기름이 acetaminophen의 독성을 증가시킨다 보고했는데 이 사실을 고려할때 들기름과 PCB를 병용투여시 PCB를 투여

한 경우보다 독성이 증가되었던 본 실험결과에서 PCB가 간세포내에서 MFO에 의해 대사되고 이때 생성된 대사산물이 독성을 야기하는 것으로 사료된다.

본 실험에서 PCB와 α -tocopherol을 병용투여시 PCB만을 투여한 대조군에 비해 PCB에 의한 체중 감소, AST, ALP, cytochrome P450, glutathione에 대한 영향을 감소시켜 주었다. α -tocopherol은 항산화작용이 있는 vitamin으로 유기염소 화합물인 CCl₄에 의한 독성을 감소시켜주며 NO₂ 및 O₃에 의한 독성을 감소시켜주며²⁴⁾ 흰쥐에서 DMBA에 의한 종양발생을 감소시켜 준다고 보고되어 있다²⁵⁾.

본 실험에서 α -tocopherol이 혈중지방을 제외하고는 PCB의 독성을 감소시켜 주는 것으로 나타났다. 일반적으로 독성을 야기하는 물질이 체내에 들어와서 간세포내에서 MFO에 의해 대사되면 그 대사산물질이 친전자성을 갖게되어 간세포내의 glutathione과 결합되어 배설되는 과정이 있는데²⁶⁾이 경우 간세포내의 glutathione이 감소되면 그 독성이 증가하게 된다. 이때 α -tocopherol은 glutathione의 소모를 막아주는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서 α -tocopherol이 PCB에 의한 독성을 감소시켜 주는 것으로 나타난점과 들기름에 의해 PCB의 독성이 증가되는 점으로 보아 PCB는 체내에서 간세포내에서 MFO에 의해 대사되고 이때 생성된 대사산물이 독성을 야기하며 체내에 glutathione이 많은 경우 그 독성이 적게 나타나는 것으로 사료된다.

결 론

랫트에 대한 PCB의 독성에 미치는 α -tocopherol과 perilla oil의 효과를 알아 보기 위하여 웅성 흰쥐를 이용하여 실험하였다. 랫트는 PCB 30 ppm, 100 ppm을 함유한 사료를 자유로이 섭취하게 하여 6주 동안 사육 투여하였으며 들기름은 0.5 g/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강주사 투여하였으며 α -tocopherol은 30 mg/kg의 양을 주 2회씩 6주 동안 복강내에 주사 투여하여 α -tocopherol 및 들기름과 PCB의 관계를 검토하였다. PCB의 투여량

에 비례하여 체중감소, 간장, 비장의 비대, AST, ALP 값의 증가, 혈중지방의 증가, cytochrome P450의 증가, glutathione의 감소 등의 결과를 보였다. Perilla Oil과 PCB를 병용투여시 PCB만을 투여한 경우에 비해 현저하게 체중이감소 하였고 AST, ALP 값이 상승하였으며, 혈중지방, cytochrome P450 값이 상승하였고 glutathione 값이 감소하였다. 이는 Perilla Oil이 PCB의 독성을 증가시켰음을 나타내준다. α -tocopherol과 PCB를 병용투여시 PCB만을 투여한 경우에 비해 유의하게 AST, ALP 값의 감소를 보였으며 cytochrome P450의 감소와 glutathione의 증가를 보였다. 이는 α -tocopherol이 PCB의 독성을 억제하였음을 나타낸다.

이상에서 들기름에 의해 PCB의 독성이 증가되고 α -tocopherol에 의해 PCB의 독성이 감소되는 점으로 보아 PCB는 체내에서 MFO에 의해 대사되고 이때 생성된 대사산물이 독성을 야기하며 체내에서 MFO에 의해 대사되는 물질에 의해 PCB의 독성이 증가 될 수 있으며 체내에 glutathione이 많은 경우 PCB의 독성이 적게 나타날 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Son, D.H.: The character of PCB(1). *The Environ. and Pollution*, 2(12), 925-929 (1979)
2. Son, D.H.: The character of PCB(2). *The Environ. and Pollution*, 3(3), 207-212 (1980)
3. Ito, N., Nagasaki, H., Makiura, S. and Arai, N.: Histopathological studies on liver tumorigenesis in rat treated with polychlorinated biphenyls. *Gann*, 65, 545 (1974)
4. Nagasaki, H., Tomi, S. Mega, T., Marugami, M. and Ito, N.: Hepatocarcinogenicity of polychlorinated biphenyls in mice. *Gann*, 63, 85 (1972)
5. DeCaprio, A., McMartin, D.N., Silkworth, J., Robert, R.: Subchronic oral toxicity in guinea pigs of soot from a polychlorinated biphenyl containing transformer fire. *Toxicol. Appl.*

- Pharmacol*, **68**, 308-322 (1983)
6. Linamn, U., Foerlin, L., Molander, O. and Axelsson, G.: Induction of the drug metabolizing system in rainbow trout liver by PCB. *Acta. Pharmacol Toxicol.*, **39**, 262-272 (1976)
 7. Tanaka, K.: PCB and complex contamination of medicine, p93, Kushu University press, (1975)
 8. Kimbrough, R.D., Linder, R.E. and Caine, T.B.: Morphological changes in liver of rats fed polychlorinated biphenyl. *Arch. Environ. Health*, **25**, 354-364 (1972)
 9. Allen, J.R. and Barsotti, D.A.: The effect of transplacental and mammary movement of PCBs on infant rhesus monkey. *Toxicology*, **6**, 331-340 (1976)
 10. Gruger, E.H., Hruby, T. and Karrick, M.L.: *Environ. Sci. Techn.*, **10**, 1033-1037, 1976
 11. Kihlstoem, J.E., Cerberg, C. and Danielsson, P. O.; *Ambio*, **3**, 231-233 (1974)
 12. McKinney, J.D., Chae, K., Gupta, B.N., Moore, J.A. and Goldstein, J.A.: Toxicological assessment of hexachlorobiphenyl isomers ad 2, 3, 7, 8 -tetrachlorodibenzofuran in chick. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **36**, 65-80 (1976)
 13. Platonow, N.S., Meads, E.B. Liptrap, R.M. and Lotz, F.: *Can J. Comp. Med*, **40**, 421-428 (1976)
 14. Ringer, R.K., Aulerich, R.J. and Zabik, M.: *Proc. Am. Soc. Meting*, **12**, 149 (1972)
 15. Kimbrough, R.D., Squire, R.A. Linder, R.E. Strandberg, J.D., Montali, R.L. and Burse, V. W.: Induction of liver tumors in Sherman strain female rats by plyphlorinated biphenyl Arcolor 1260. *J. Natl. Cancer Inst*, **55**, 1453-1459 (1975)
 16. 林鍾弼: 圓光大學校 大學院 學位論叢 2輯, p. 149 (1979)
 17. 林鍾弼: 圓光大學校 大學院 學位論叢 5輯, p. 121 (1982)
 18. Lee, Y.C. and Kwak, T.K.: *Kor. J. Natur*, **9**, 283 (1976)
 19. Hopkins, G.J. and Watt, C.E.: *Life Sci*, **19**, 2193 (1978)
 20. Century, B.: Drugs affecting lipid metabolism (W. L. Holmes, Ed), Plenum, New York, p 629 (1967)
 21. Blenderman, E.M. and Friedman, L.: Influence of CCl₄, vitamin E and protein upon liver slice respiratory activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **129**, 831-836 (1968)
 22. Bruckner, J.V., Khanna, K. L. and Cornish, H. H.: Polychlorinated biphenyl induced alteration of biological parameters in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **28**, 189-199 (1974)
 23. McLean, A.E.M.: The effect of diet and vitamin E on the liver injury due to carbon tetrachloride. *Brit. J. Ep. Pathol.*, **48**, 632-636 (1967)
 24. Roem, J.N., Hadley, J.G. and Menzel, D.: The influence of vitamin E on the lung fatty acid of rats exposed to ozone: *Arch. Environ. Health*, **24**, 237-242 (1972)
 25. Harman, D.: *Clin. Res*, **125**, 136-147 (1980)
 26. Mitchell, J.R., Jollow, D.J., Potter, W.Z. Gillette, J.R. and Brodie, P.B.: Acetaminophen induced hepatic necrosis, IV protective role of glutathione. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211-217 (1973)
 27. Mitchell, J.R., Corcoran, G.B., Hughes, H., Lauterburg, B.H. and Smith, C.V.: Organ-Directed Toxicity, p117-129, Pergamon press, New York (1981)
 28. Reitman, S. and Frankel, S.: *Am. J. Clin. Pathol.*, **28**, 56-63 (1957)
 29. Poland, A.: *Clin. Path.*, **7**, 322 (1954)
 30. Fletcher, M.L.: *Clin. Chem. Acta*, **22**, 393, (1968)
 31. Allain, C.C., et al.: Allain procedure combines of Trinder method. *Clin. Chem.*, **20**, 470 (1974)
 32. Omura, T. and Sato, R.: The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370-2378 (1964)
 33. Ellman, G.L.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **32**, 70-77 (1959)
 34. Andres, J., Lambert, I. Reretson, L., Bandiera, S., Sawyer, T., Lovering, S. and Safe, S: The comparative biologic and toxic potencies of

- polychlorinated biphenyls and polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 204-215 (1983)
35. Rifkind, A.B., Firpo, V. and Alonson, D.R.: Coordinate induction of cytochrome P450 mediated mixed function oxidase and histopathologic changes produced acutely in chick. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **72**, 343-354 (1984)
 36. Silkworth, J., McMartin, D.N., DeCaprio, A., Robert, R.: Acute toxicity in guinea pigs and rabbit of soot from polychlorinated biphenyl containing transformer fire. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **65**, 425-439 (1982)
 37. Shimada, T. and Sawabe, Y.: Activation of 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl to protein-bound metabolite by rat liver microsomal cytochrome P-448 containing monooxygenase system. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 486-493 (1973)
 38. 金聖五: 圓光大學校 大學院 學位論叢 2輯, 121~142 (1983)
 39. Cawthorne, M.A., Bunyan, J., Sennitt, M.V. and Green, J.: *Vitamin E and hepatic agent*, *Brit. J. Nutr.*, **24**, 357-384 (1970)