예방의학회지 : 제31권 제4호
Korean J. of Preventive Medicine
Vol. 31, No. 4, November. 1998

흰쥐와 마우스에서 Ethanol이 요중 트리클로로에틸렌 대사산물 배설량에 미치는 영향*

강은용, 박정덕, 홍연표, 장임원

중앙대학교 의과대학 예방의학교실

= Abstract =

Species Differences in Effect of Ethanol to Urinary Metabolites Excretion of Trichloroethylene in Mice and Rats

Eun Yong Kang, Jung Duck Park, Yeon Pyo Hong, Im Won Chang

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungang University

This study was conducted to examine the species differences in the urinary excretion of trichloroethanol(TCE-OH) and trichloroacetic acid(TCA) of trichloroethylene (TCE) metabolites and the effect of ethanol on these metabolites in mice and rats. TCE administered to Male Sprague Dawley rats and ICR mice as a single oral dose(100, 200, 500, 1,000 or 2,000 mg/kg body weight) and ethanol(3.0 g/kg body weight) was taken orally 12 hours before TCE administration. The metabolites in urine were measured 0, 12, 24, 36 and 48 hours after TCE administration.

The results of metabolite excretion were as follows;

Total trichlorocompounds(TTC) in urine increased with TCE dose in mice while increased only below dose of 1,000 mg/kg TCE in rats. The net excretion of TCE metabolites was significantly greater in mice than rats, although the proportion of TCE-OH to TCA was not different between mice and rats. These findings indicate that mice were internally exposed to significantly higher concentration of TCE metabolites than rats and this trend appeared to be more prominent with the increase of TCE dose.

Ethanol increased significantly TCE-OH in urine of rats while the increase of TCE-OH induced by ethanol was not significant in mice, and didn't increase TCA of urine in both of rats and mice. This result suggests that the effect of ethanol on TCE metabolism may be due to the increase of TCE-OH.

Key words : Trichloroethylene, Metabolites, Species Differences, Ethanol

*본 연구는 1997년도 중앙대학교 학술연구비 지원으로 이루어졌음.

Ⅰ. 서 론

Trichloroethylene(TCE, $CHCl=CCl_2$)은 무색의 휘발성 액체로 20세기초부터 산업장에서 금속세척제와 유기용제로서 널리 사용되고 있으며, 일상적으로는 타자교정액, 페인트제거제, 접착제, 드라이클리닝 등에 이용되고 있다. 동물실험에서 발암성이 확인되면서 사람에서의 발암 가능성 때문에(NCI, 1976; NTP, 1983) 최근 TCE의 사용이 감소되는 추세에 있으나, 강력한 금속세척작용 때문에 아직도 많이 쓰이고 있다. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)에 의하면 1983년 미국에서 350만 명의 근로자가 TCE에 폭로되는 것으로 보고하고 있으며(NOES, 1990), 우리나라에서도 많은 근로자들이 TCE에 폭로되는 것으로 추정된다(노동부, 1997). 직업적인 폭로 외에도 광범위한 TCE의 사용이 산업화된 많은 지역에서 지하수와 지표수를 오염시켜(Murray와 Riley, 1973; IARC, 1979), 일반인구집단에서도 환경 오염에 의한 만성적인 저농도의 TCE 폭로로 인한 발암 및 생식독성 유발 가능성에 대한 관심이 고조되고 있다 (ATSDR, 1995).

TCE는 호흡기와 위장관을 통하여 빠르게 흡수되나 피부를 통한 흡수는 낮다. TCE 대사는 주로 cytochrome P-450에 의해서 이루어지며 TCE의 탄소와 탄소사이의 이중결합이 분해되어 chloral hydrate(CH)로 1차 변형되고, CH는 다시 alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase에 의해 trichloroethanol (TCE-OH)와 trichloroacetic acid(TCA)로 이차변형되어 배설된다(Miller와 Guengerich, 1983; Davidson과 Beliles, 1991). 그리고 아주 적은 양의 TCE가 glutathione S-transferase의해 대사되어 배설된다(Dekant 등, 1990; Birner 등, 1993)고 알려져 있다. 대사되지 않은 TCE는 바로 호기로 빠져나가고 대사산물은 주로 소변을 통하여 배설되는데, 요중 대사산물의 약 90%를 TCA, TCE-OH 및 trichloroethanol-glucuroride가 차지하고, 나머지 약 10%는 oxalic acid, dichloroacetic acid(DCA) 및 N-(hydroxyacetyl)-aminoethanol로 알려져 있다(Green과 Prout, 1985; Dekant 등, 1986).

TCE의 급성효과는 대사 되지 않은 TCE에 의해 일어나는 중추신경계 억제가 가장 흔하며, 그 외에 시력장애, 정신혼란, 피로, 오심, 구토 등이 있다. 만성효과는 식욕감퇴, 수면장애, 운동실조, 현훈, 두통, 기억력장애 등이 있고, 드물게 고농도 폭로시 간독성, 신장독성 및 감수성자에게 부정맥 등을 일으킬 수 있다. 여러 종의 실험동물에서 암발생이 보고된 후 TCE에 의한 사람에서의 발암가능성이 논란이 되어왔다(NCI, 1976; NTP 1983). 이러한 문제를 조사하기 위하여 작업장에서 TCE에 폭로된 사람을 대상으로 역학적 연구가 수행되었으며 간암, 담도계암 및 non-Hodgkin's lymphoma 등의 증가가 보고되었으나 적은 연구대상자, 짧은 관찰기간, 부적절한 폭로평가 등으로 아직까지 원인적 증거로서는 제한적이다(Axelson 등, 1978; Shindell과 Ulrich, 1985; Spirtas 등, 1991; Axelson 등, 1994). 이에 따라 현재 IARC(International Agency for Research on Cancer, 1995)에서는 TCE를 Category 2A(probably carcinogenic to humans)로 분류하고 있다.

이러한 독성효과는 약물동력학(pharmacokinetics)에 영향을 주는 반감기, 흡수속도, 투여기간 및 투여용량 등에 크게 의존적이다. 따라서 TCE의 투여경로, 대사량 등에 대한 종간 차이의 연구는 독성효과나 발암성을 밝히는데 중요할 것으로 생각되며, 또한 많은 화학물질과의 복합 폭로가 자주 발생할 수 있으므로 화학물질의 상호작용에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근 우리나라에서 TCE 대사에 관한 여러 연구들(문영한 등, 1991; 이경종 등, 1993; 김기웅 등, 1994; 강성규 등, 1995)이 보고되었으나, TCE 폭로 후 대사과정과 대사산물배설의 양-반응관계 및 종간 차이에 관한 연구는 매우 부족한 실정이다.

본 연구는 흰쥐와 마우스에서 TCE 경구투여 후 투여용량에 따른 각 대사산물의 배설량과의 양-반응관계와 시간경과에 따른 대사산물 배설량의 변화를 알

아보고, 종간의 차이를 비교해 보고자 하였으며, 또한 TCE 대사활성도에 영향을 미치는 것으로 알려진 ethanol의 전처치 후에 TCE를 투여하여 대사산물 배설량의 양-반응관계가 어떻게 변하는지 관찰하고자 하였다.

Ⅱ. 연구방법

1. 실험동물

실험 동물은 체중 170～230 g의 수컷 Sprague Dawley계의 흰쥐와 23～30 g의 수컷 ICR 마우스로서 세진동물상사로부터 구입하여 실험 1주전부터 온도 22±3 ℃, 습도 50±5 ℃ 및 채광조절(12 hour, light/dark)된 사육장에서 동물사료와 음료수를 자유로이 섭취시켰으며 외관상 특별한 이상이 없는 것을 사용하여 실험을 수행하였다.

2. 시약

TCE, TCA, pyridine, CrO_3 및 KOH는 Sigma사(St Louis, MO, USA)에서 구입하였고, 질산과 톨루엔은 Wako사(Osaka, Japan)의 특급시약을 사용하였다. 산화제는 CrO_3 8 g을 5.0 ㎖의 증류수와 15.0 ㎖의 진한 질산의 혼합액에 녹여 사용하였다.

3. 실험군 선정

실험동물을 두 군으로 나누어 대조군은 TCE만 투여한 군으로 하였고, 실험군은 ethanol을 전처치한 후에 TCE를 투여한 군으로 하였다. TCE 경구투여 용량은 체중 kg당 100, 200, 500, 1,000 및 2,000 ㎎로 정하였으며, 각 용량 당 4마리씩 배정하였다.

4. 약물 투여 및 시료채취

Ethanol의 투여용량과 시기는 Sato 등(1981)의 연구를 참고하여 각각 체중 kg당 3.0 g의 용량을 TCE 투여 12시간 전에 1회 경구 투여하였다. Ethanol은 증류수로 희석하여 흰쥐의 경우 최종 투여 부피를 3.0 ㎖로, 마우스는 0.3 ㎖로 하여 curved blunt-ended needle을 사용하여 위장내에 직접 투여하였고, 대조군도 경구투여시 위장내 삽관 자극에 의한 영향을 통제하기 위해 같은 양의 증류수를 투여하였다. 전처치한 후 즉시 metabolic cage로 옮겨 소변을 채취하기 시작하였으며, 12시간 후 같은 방법으로 각 용량별 TCE를 흰쥐에서는 1.0 ㎖, 마우스에서는 0.3 ㎖의 올리브유에 희석하여 대조군과 실험군에 1회 경구 투여하였다. TCE 투여 후 0, 12, 24, 36, 48시간에 12시간 소변을 각각 채취한 다음 분석시까지 -20 ℃에서 일시보관 하였다.

5. 시료분석

가. 요중 총삼염화물(total trichlorocompounds, TTC)

요중 TTC 정량분석은 Tanaka와 Ikeda(1968)에 의한 alkali-pyridine법으로 정량하였다. 증류수로 5～40배 희석한 시료 0.5 ㎖와 산화액 0.5 ㎖를 혼합하여 가볍게 섞은 후 시험관 입구를 봉하고 100 ℃의 끓는 수조에서 10분간 가온하였다. 가온 후 시험관을 식히고, 얼음물 속에 넣어 냉각시키면서 7.8 N KOH 2.5 ㎖를 조금씩 첨가하였다. 실온에서 5분간 방치 후 pyridine 5.0 ㎖를 넣고 가볍게 섞은 후 톨루엔을 0.5 ㎖ 넣고 혼화한 다음 시험관 입구를 봉하고 65 ℃에서 50분간 중탕하여 발색시켰다. 시험관을 얼음물에서 냉각시킨 다음 pyridine층 3.0 ㎖를 취하여 0.6 ㎖의 증류수가 든 시험관에 옮겨 혼화한 후 분광광도계로 530 nm에서 흡광도를 측정하였다. TTC 값은 TCA 표준검량곡선을 이용하여 시료의 흡광도로부터 TCA 농도를 계산하여 구하였다.

나. 요중 트리클로로아세트산(trichloroacetic acid, TCA)

증류수로 5～10배 희석한 시료 0.5 ㎖를 얼음물에서 냉각시키면서 7.8 N KOH 2.5 ㎖를 조금씩 가한후 산화액 0.5 ㎖를 넣고 잘 흔들어 섞는다. 산화단계를

Table 1. Cumulative amounts of urinary metabolites for 48 hours after oral administration of TCE at various doses

Unit : mg/kg body weight

Species	TCE	Control group			Ethanol group		
		TTC	TCE-OH	TCA	TTC	TCE-OH	TCA
Mice	100	57.1±14.4	50.2±15.2	6.9±1.9	54.0±16.6	46.6±15.8	7.4±2.2
	200	86.6±9.7	76.0±9.2	10.6±1.0	77.3±8.7	66.8±7.8	10.5±2.5
	500	176.1±34.4	157.6±28.8	18.5±6.4	243.7±85.7	221.7±79.1	22.0±7.2
	1000	335.3±31.4	295.3±21.7	40.0±15.6	395.8±86.1	345.4±72.0	50.4±16.1
	2000	527.2±87.1	483.5±78.5	43.7±11.2	589.6±118.0	544.9±114.5	44.7±5.9
Rats	100	32.0±6.7	26.8±6.8	5.2±1.2	43.3±4.2	36.7±4.6	6.6±0.9
	200	49.5±6.5	42.4±5.7	7.1±1.8	53.8±14.4	46.2±13.6	7.6±1.9
	500	79.9±13.7	69.8±10.7	10.1±3.2	81.7±11.2	70.5±10.1	11.2±5.3
	1000	103.1±6.7	85.6±6.4	17.5±2.5	145.4±19.7	126.6±18.0	18.8±2.3
	2000	112.4±14.8	94.7±14.7	17.7±1.7	172.3±29.9	152.0±28.8	20.3±1.7

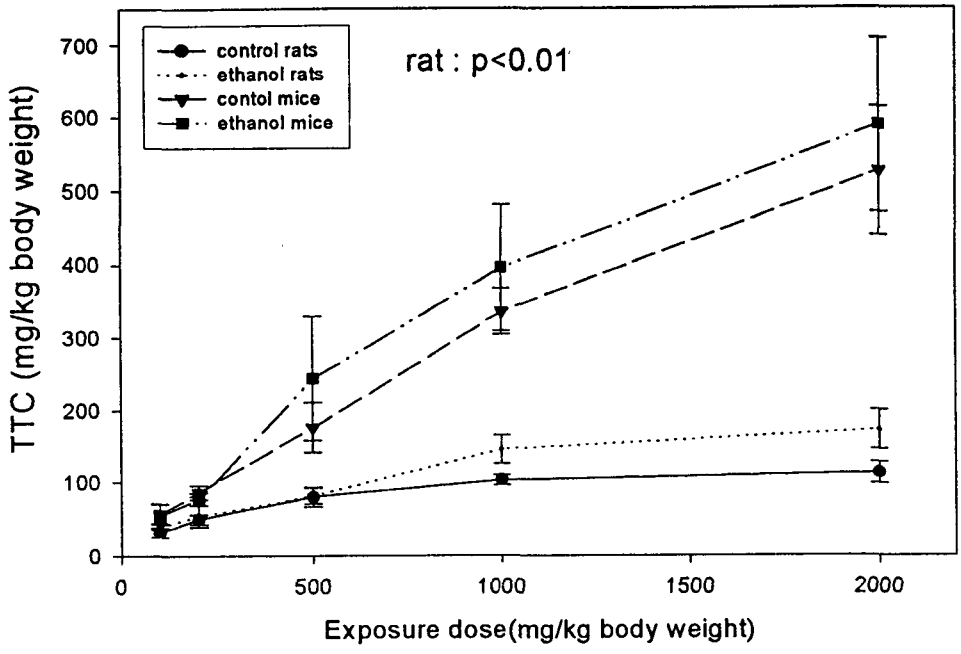

Fig. 1. Cumulative amount of total trichlorocompouds(TTC) excreted in urine for 48hours after oral administration of TCE at various doses. Vertical bar indicates standard deviation.

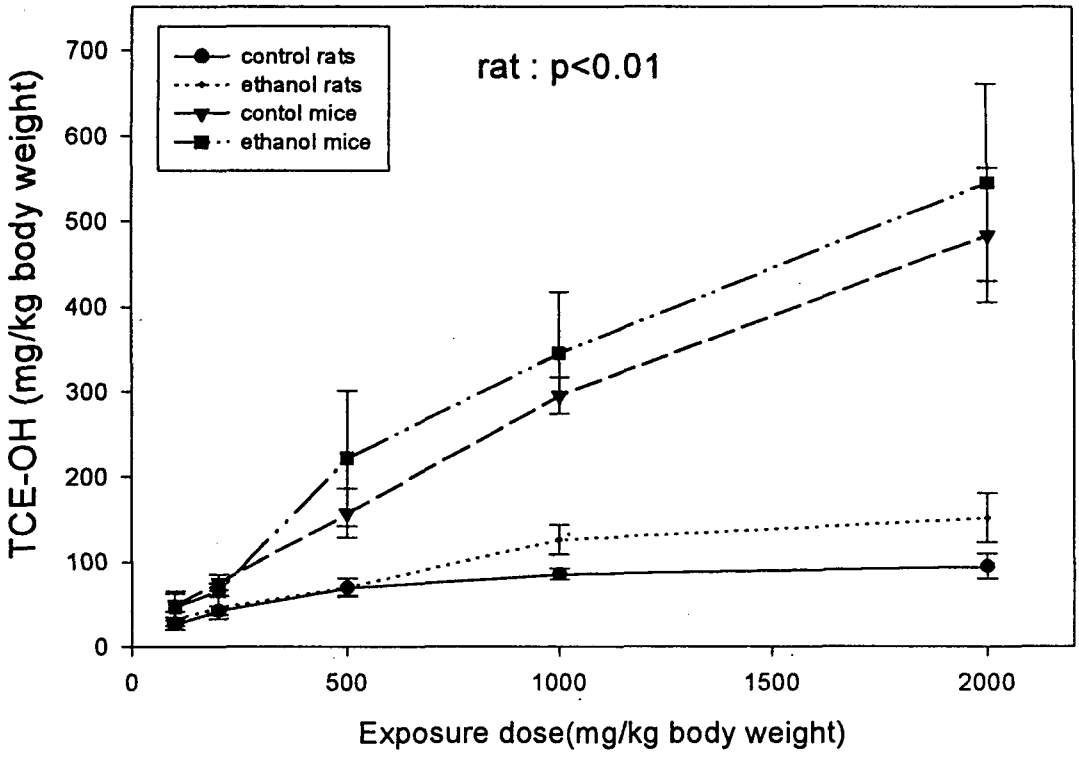

Fig. 2. Cumulative amount of trichloroethanol(TCE-OH) excreted in urine for 48hours after oral administration of TCE at various doses. Vertical bar indicates standard deviation.

거치지 않고 직접 pyridine 5.0 ㎖를 가해 가볍게 섞고, 톨루엔 0.5 ㎖를 넣고 혼화한 다음 시험관의 입구를 막고 65 ℃에서 50분간 중탕하였다. 시험관을 얼음물에서 냉각시킨 다음 pyridine층 3.0 ㎖를 취하여 0.6 ㎖의 증류수가 든 시험관에 옮겨 혼화한 후 분광광도계로 530 nm에서 흡광도를 측정하였다. TCA 값은 TCA 표준검량곡선을 이용하여 얻었다.

다. 요중 트리클로로에탄올(TCE-OH, glucuronide 포함)

TCE-OH은 산화제인 크롬산에 의해 산화되어 TCA가 된다. 비산화뇨로부터 TCA 값을, 산화뇨로부터 TTC 값을 구해 그 차이에 의해 TCE-OH 값을 산출하였다(Tanaka와 Ikeda, 1968).

라. 자료분석

흰쥐와 마우스에서 각각 실험군과 대조군의 투여용량에 따른 요중 TTC, TCE-OH 및 TCA 배설량 비교는 ANOVA를 이용하였고, 두 군에서 시간에 따른 요중 TCE-OH와 TCA배설량의 비교는 repeated measures ANOVA를 이용하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 요중 총삼염화물(TTC) 배설량

TCE 경구 투여 후 48시간 누적 TTC 배설량은 그림 1과 같다. 흰쥐와 마우스에서 TTC 배설양상은 종에따라 현저한 차이가 있었으며, 흰쥐에서는 TTC 배설량이 투여용량에 따라 증가하다가 체중 kg당 1,000 mg

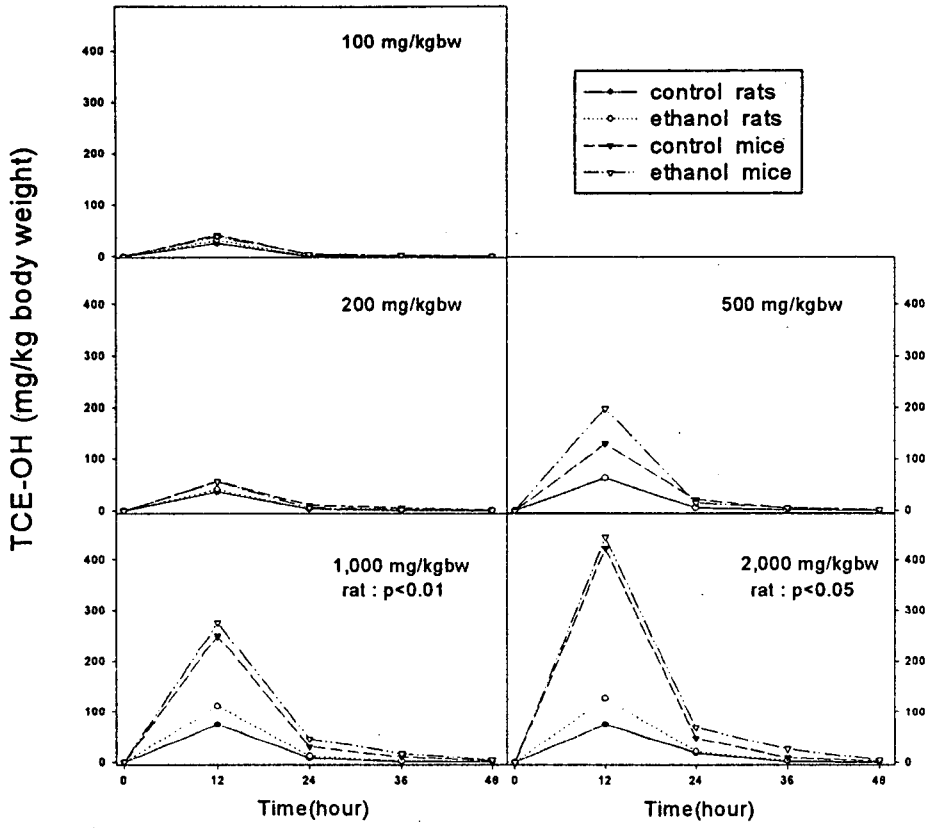

Fig. 3. Urinry excretion amount of trichloroethanol(TCE-OH) by the lapse of time after oral administration of TCE at various doses.

이상의 용량에서 둔화되어 거의 포화되는 양상을 나타냈으며, 마우스에서는 TTC 배설량이 체중 kg당 2,000 mg까지 거의 선형적으로 증가하였다. 투여용량에 따른 TTC 배설량은 마우스에서 유의하게 높았다 ($p<0.01$).

흰쥐에서 ethanol 전처치군의 TTC 배설양상은 대조군과 비슷하였으나, 배설량은 대조군에 비해서 유의하게 높았으며($p<0.01$), 특히 1,000 mg 이상에서 현저한 차이가 있었다. 마우스에서는 ethanol 전처치군의 TTC 배설량이 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(그림 1, 표 1).

2. 요중 트리클로로에탄올(TCE-OH) 배설량

가. 투여량에 따른 변화

흰쥐와 마우스에서 TCE 경구 투여 후 48시간 누적 TCE-OH 배설량은 TTC 배설량의 각각 87.4%와 88.8%(표 1)에 해당하였고 그림 2와 같다. TCE 투여량에 따른 TCE-OH 배설양상은 TTC와 비슷한 양상으로 종에 따른 차이를 보였는데, 흰쥐에서는 TCE-OH 배설량이 투여용량에 따라 증가하다가 체중 kg당 1,000 mg 이상에서 둔화되어 포화되는 양상을 나타냈고, 반면에 마우스에서는 2,000 mg까지 거의 선형적으로 증가되었다. 투여용량에 따른 TCE-OH 배설량은 마우스에서 유의하게 높았다($p<0.01$).

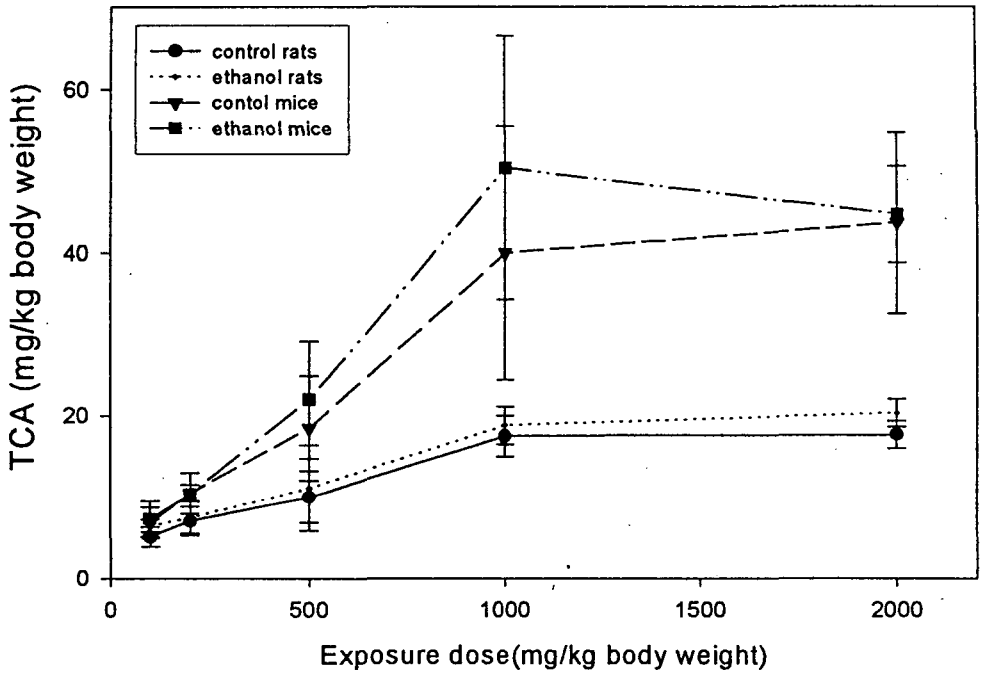

Fig. 4. Cumulative amount of trichloroacetic acid(TCA) excreted in urine for 48hours after oral administration of TCE at various doses. Vertical bar indicates standard deviation.

흰쥐에서 ethanol 전처치군에서의 TCE-OH 배설량은 대조군에 비해서 유의하게 높았으며($p<0.01$), 특히 1,000 mg 이상의 용량에서 현저하게 증가하였다. 마우스에서 ethanol 전처치군의 TCE-OH 배설량은 대조군에 비해 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다.

나. 투여 후 경과시간에 따른 배설량의 변화

대조군과 실험군 모두에 있어서 TCE 투여 후 시간 경과에 따른 TCE-OH 배설량은 흰쥐와 마우스 모두 12시간 요에서 최고치를 나타냈으며, 12시간 요에서의 배설량은 48시간 누적 배설량에 대하여 각각 87.6%와 82.8%였다. 시간에 따른 영향을 보정한 상태에서 실험군과 대조군의 TCE-OH 배설량은 흰쥐에 있어서는 1,000 mg과 2,000 mg 투여군에서 유의한 차이가 있었으나($p<0.05$), 마우스에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(그림 3).

3. 요중 트리클로로아세트산(TCA) 배설량

가. 투여량에 따른 변화

흰쥐와 마우스에서 각 용량별로 TCE를 경구 투여한 후 48시간 누적 TCA 배설량을 본 결과, TTC 배설량에 대하여 12.6%와 11.2%였다(표 1, 그림 4). 투여량에 따른 TCA 배설양상은 종에 따라 차이를 보였고, 흰쥐에서는 TCA 배설량이 투여량에 따라 체중 kg당 1,000 mg까지 증가하다가 2,000 mg의 투여용량에서는 약간 감소하는 양상을 나타냈으나, 마우스에서는 TCA 배설량이 1,000 mg까지 증가하다가 그 이상에서 거의 평행하였다. 투여용량에 따른 TCA 배설량도 종에 따라서 차이를 보였으며 마우스에서 현저하게 높았다($p<0.01$).

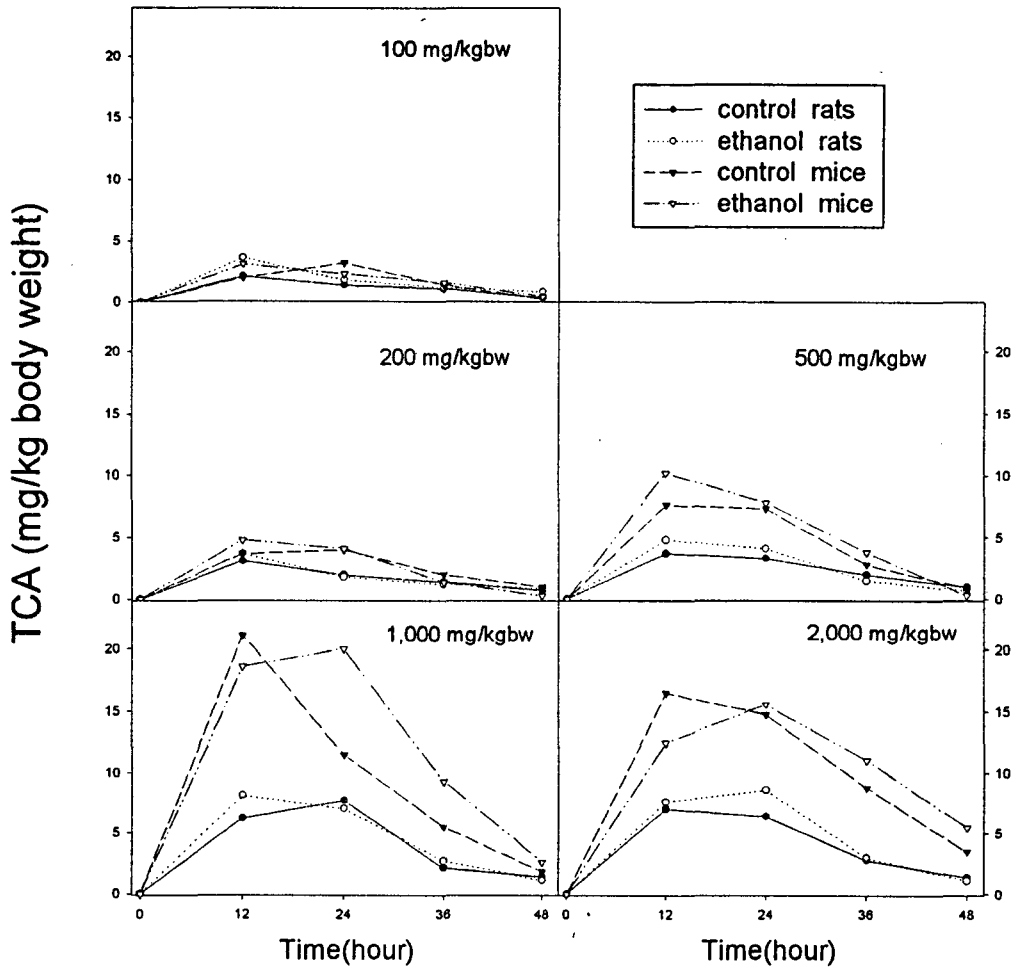

Fig. 5. Urinry excretion amount of trichloroacetic acid(TCA) by the lapse of time after oral administration of TCE at various doses.

Ethanol 전처치에 따른 TCA 배설량은 흰쥐와 마우스 모두에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

나. 투여 후 경과시간에 따른 배설량의 변화

흰쥐와 마우스에서 시간에 따른 TCA 배설량은 12시간 요에서 48시간 누적 배설량의 각각 41.6%와 39.2%, 24시간 요에서 33.4%와 36.6% 및 36시간 요에서 16.6%와 18.3%로 TTC나 TCE-OH에 비해 서서히 배설되는 양상을 나타내었다. 시간에 따른 영향을 보정한 상태에서 실험군과 대조군의 TCA 배설량은 흰쥐와 마우스 모두 유의한 차이가 없었다(그림 5).

Ⅳ. 고 찰

TCE는 경구투여 후 위장관을 통하여 빠르게 흡수되고, 주로 간에서 cytochrome P-450에 의해 대사된다. 대사 되지 않은 TCE는 호기로 배출되고 대사산물의 대부분은 TCE-OH와 TCA의 형태로 소변으로 배설되

고 일부가 CO_2, oxalic acid, DCA 등의 형태로 호기, 소변 및 대변으로 배출된다(Miller와 Guengerich, 1983; Davidson과 Beliles, 1991). TCE를 포함한 몇몇 유기용제는 그 대사산물이 비교적 잘 알려져 있어, 사람에서 생물학적 감시(biological monitoring)를 통하여 이러한 유기용제 폭로를 평가할 수 있다. 여러 가지 요인이 화학물질의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 영향을 미칠 수 있으며, 또한 TCE에 의한 암발생과 간에 대한 독성 효과는 TCE의 대사활성화(metabolic activation)가 중요한 것으로 보고하고 있다(Buben과 O'Flaherty, 1985). 그러므로 TCE의 투여경로, 투여량 및 투여 후 경과시간 등이 대사산물 생성에 미치는 영향과 이에 대한 종간의 차이 및 ethanol이 대사에 미치는 영향 등에 대한 연구는 생물학적 감시나 독성효과의 평가에 유용한 자료가 될 수 있을 것이다.

주 대사산물의 요중 배설량의 측정만으로 양-반응관계나 대사량을 정확하게 평가하기는 어려우나, TCE의 대사산물은 주로 소변으로 배설되고, 요중 배설량의 약 90%를 주 대사산물인 TCE-OH와 TCA가 차지한다는 결과(Miller와 Guengerich, 1983; Davidson과 Beliles, 1991)를 바탕으로 본 연구는 요중 주 대사산물인 TCE-OH와 TCA를 측정하여 양-반응관계, 종간의 차이 및 ethanol이 대사에 미치는 영향 등을 알아보고자 하였다.

TCE 경구 투여 후 48시간 누적 TTC 배설량은 흰쥐와 마우스에서 현저한 차이가 있었으나, TTC 배설량 중 TCE-OH와 TCA의 구성비는 흰쥐에서는 87.4%와 12.6%, 마우스에서는 88.8%와 11.2%로 투여용량이나 종에 관계없이 비슷하였다(표 1). TCE 투여량에 따른 대사산물 배설양상은 흰쥐에서는 투여량에 따라 지속적으로 증가하다가 1,000 mg 이상에서 둔화되어 포화되는 양상을 나타내었으나, 마우스에서는 2,000 mg까지 선형적으로 증가되었다. 또한 투여 용량에 따른 TTC 배설량을 종에따라 비교한 결과 마우스에서 현저하게 높았다($p<0.01$). 이러한 결과는 경구투여시 TCE 대사가 흰쥐에서는 1,000mg 이상에서 포화되었으나, 마우스에서는 2,000 mg까지 선형적으로 증가했다는 보고(Prout 등, 1985)와 고용량의 TCE 투여시 마우스가 흰쥐보다 고농도의 TCE-OH와 TCA에 폭로되었다(Larson과 Bull, 1992)는 보고와 일치하는 결과로 동일한 용량의 TCE를 경구 투여할 경우 마우스가 흰쥐보다 고농도의 TCE-OH와 TCA에 폭로될 수 있음을 시사하였다. 흡입폭로의 경우에도 Stott 등(1982)은 10~600 ppm TCE에 6시간 폭로시 마우스에서는 흡수량의 거의 100%가 대사되어 대사포화가 일어나지 않았으나, 흰쥐에서는 600 ppm에서 약 79%가 대사되어 대사포화가 일어나는 것으로 보고하였으며, Dallas 등(1991)은 흰쥐에서 500 ppm의 TCE에 2시간 폭로시 대사포화가 일어난다고 보고하여 경구투여 때와 비슷한 결과를 보여주었다. 여러 연구에서 이러한 종에 따른 대사율의 차이가 TCE의 발암성에 영향을 미치는 것으로 보고하고 있는데, Sprague-Dawley 흰쥐와 B6C3F1 마우스를 대상으로 TCE에 의한 간암발생에 대한 연구에서 혈중 TCA와 DCA 농도가 높은 마우스에서 간암이 발생하였다는 보고(Bull 등, 1990; Larson과 Bull, 1992)와 흰쥐가 마우스에 비해 TCE에 의한 간암발생에 저항성이 높은 것은 흰쥐에서 TCE가 TCA로 대사되어지는 양이 적기 때문에 TCE가 마우스에서는 hepatic peroxisome proliferation을 유도하지만 흰쥐에서는 그렇지 않은 것으로 설명하고 있다(Elcombe, 1985; Green과 Prout, 1985). 본 연구에서도 마우스에서 요중 대사산물 즉, TCA와 TCE-OH의 배설량이 흰쥐보다 유의하게 증가하였고 특히 TCA는 배설시간도 길어져, 마우스가 흰쥐보다 고농도의 TCA와 TCE-OH에 폭로될 수 있음을 보여주고 있으며, 특히 고농도에서 이러한 양상이 현저하였다. 이러한 결과는 TCE 대사가 종에 따라 차이가 있음을 시사하는 자료로서 유해성평가(risk assessment)에 종에 따른 영향이 반드시 고려되어져야 할 것으로 생각된다.

TCE 경구투여 후 시간경과에 따른 주 대사산물 배설량의 변화에서, TTC는 실험동물의 종과 투여용량에 관계없이 비슷한 배설양상을 나타내었다. TCE-OH는 흰쥐와 마우스에서 12시간 이내에 각각 88.2%와 82.8%가 배설되어 빠른 배설양상을 나타내었으며,

TCA는 12시간에서 각각 41.4%와 39.2%, 24시간에서 33.5%와 36.6% 및 36시간에서 16.6%와 18.3%가 배설되어 TCE-OH에 비해 서서히 배설되는 양상을 나타내었다(그림 3과 5). 이와 같은 결과는 흰쥐와 마우스에서 TCE-OH의 반감기가 1~2시간인 반면에 TCA는 약 30시간동안 지속되었다는 보고(Davidson과 Beliles, 1991)와 비슷한 결과이다. 현재 우리나라에서 TCE 폭로에 대한 생물학적 감시로 요중 TTC 측정이 추천되고 있는데(노동부, 1994), TTC의 대부분을 반감기가 12시간 이내로 매우 짧은 TCE-OH가 차지하고 있어 작업직후의 급성 폭로지표로서 TTC를 사용하는 것이 바람직하나, 작업종료 후 시간이 어느 정도 경과한 후에는 반감기가 비교적 긴 요중 TCA를 폭로지표로 사용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

흰쥐와 마우스에 있어서 TCE 대사시 ethanol의 영향을 보기 위하여 TCE 투여 12시간 전에 체중 kg당 3.0 g의 ethanol을 투여한 후 대사산물 배설량을 측정한 결과 두 종간의 차이를 보였다. 흰쥐에서는 ethanol 투여군의 TTC와 TCE-OH 배설량이 대조군에 비해 유의하게 증가하였으나($p<0.01$) TCA 배설량은 군간에 유의한 차이가 없었다. 마우스에서는 TTC, TCE-OH 및 TCA 배설량 모두 대조군과 유의한 차이가 없었다. 이것은 흰쥐에서 TCE를 경구투여하기 23시간 전에 체중 kg당 4.0 g의 ethanol을 투여하였을 때 TCE-OH 배설량이 증가하였다는 보고(이경종 등, 1993)와 흰쥐에서 16시간 전에 체중 kg당 4.0 g의 ethanol을 투여한 후 500 ppm의 TCE에 4시간 폭로하였을 때 요중 TTC와 TCE-OH 배설량이 증가하였고 TCA 배설량은 증가하지 않았다는 보고(Sato 등, 1981)와 일치한 결과이다. 한편 ethanol과 TCE를 동시에 투여한 경우 ethanol이 TCE대사를 억제시켰으며, NAD^+/NADH 비를 변화시켜 간세포를 보다 환원된 상태로 만들어 TCE를 TCA로 산화시키기보다는 TCE-OH로 환원을 촉진시켜 혈중 TCA 농도가 현저하게 감소하였다(Larson과 Bull, 1989). 또한 사람에서 고농도의 알코올(혈중 알코올농도 0.6%)을 TCE와 동시에 투여하였을 때 CH dehydrogenase에 의한 TCE 대사가 경쟁적으로 억제되었으며 TCA로의 산화가 거의 일어나지 않았다고 보고하였다(Muller 등, 1975). 이러한 차이는 ethanol이 투여시기와 투여량에 따라 이중 효과를 가지며 즉, ethanol이 고농도로 존재하는 초기에는 TCE 대사에 대한 억제제로서 작용하고, 반면에 ethanol이 몸에서 거의 빠져나가는 투여 후 16~18시간에서는 cytochrome P-450을 유도하여 촉진제로서 작용하는 것으로 설명되고 있다(Sato 등, 1981). Nakajima 등(1988)의 연구에 의하면 흰쥐에서 체중 kg당 2.0 g의 ethanol을 3주간 투여한 후 TCE에 폭로시 *microsomal* 단백질, cytochrome P-450 및 요중 TTC 배설량이 증가하였으며, TTC 배설량에 비례해서 간손상도 증가하였다고 보고하였으며, White와 Carlson(1981)은 토끼에서 TCE 폭로 30분전에 체중 kg당 1.0 g의 ethanol을 전처치한 경우 혈중 TCE의 증가로 epinephrine에 의해 유도된 심장부정맥이 항진되었다고 보고하였다. 그러므로 사람이 체중 kg당 3~4 g의 ethanol을 섭취하는 경우는 드물 것으로 생각되나, 다량의 알코올 섭취는 화학물질의 독성에 대한 감수성을 변화시킬 수 있으므로 직업적으로 TCE에 폭로되는 근로자는 다량의 알코올 섭취를 피하도록 권유해야 할 것이며, 또한 생물학적 감시 때에 음주습관의 평가도 고려되어져야 할 것으로 사료된다.

V. 요 약

본 연구는 흰쥐와 마우스에서 TCE 경구투여 후 주 대사산물인 TCE-OH와 TCA의 요중 배설량과 시간에 따른 배설량의 변화와 이에 대한 ethanol의 영향 및 종간의 차이를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. TCE 경구 투여 후 요중 TTC 배설양상은 실험동물의 종간에 현저한 차이가 있었으며, 흰쥐에서는 TTC 배설량이 투여량에 따라 증가하다가 체중 kg당 1,000 mg 용량 이상에서 포화되는 양상을 나 타내었으나, 마우스에서는 2,000 mg까지 거의 선형적으로 증가하였다. 투여용량에 따른 TTC 배설 량은 흰쥐보다 마우스에서 유의하게

높았다($p<0.01$).

2. TCE투여 후 경과시간에 따른 대사산물 배설양상은 종이나 투여용량에 관계없이 비슷한 양상 을 나타내었다. TCE-OH는 12시간에서 거의 대부분(82.8~87.6%)이 배설되었으며, TCA는 12 시간(39.2~41.6%)과 24시간(33.4~36.6%)에 최고치를 보였고 그 후 서서히 배설되었다.
3. Ethanol 전처치시 흰쥐에서는 TTC와 TCE-OH 배설량이 유의하게 증가하였으나($p<0.01$), TCA 배설량은 증가하지 않았다. 마우스에서는 TTC, TCE-OH 및 TCA 배설량 모두 ethanol 군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다.

참고문헌

강성규, 조영숙, 문영한. 트리클로로에틸렌에 폭로되는 근로자들의 뇌간청유발전위 및 심박간격분석. 대한산업의학회지 1995;7(1) : 111-119

김기웅, 강성규, 최병순, 이종성, 김종성, 문영환. Trichloroethylene 처리한 흰쥐의 이물질 대사효소의 활성도에 관한 연구. 대한산업의학회지 1994;6(2) : 323-331

노동부. 특수건강진단방법 및 건강관리기준. 1994, 쪽 186-189

노동부. 1996년 근로자 건강진단 실시결과. 1997

문영한, 노재훈, 이경종, 송창의. 트리클로로에틸렌 취급 근로자의 건강장해. 대한산업의학회지 1991;4(1) : 14-19

이경종, 노재훈, 김치년, 조명화, 차봉석, 문영한. 흰쥐에 있어서 Ethanol과 Phenobarbital이 트리클 로로에틸렌 대사에 미치는 영향. 대한산업의학회지 1993;5(1) : 76-87

ATSDR(Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Trichloroethylene. U.S. Public Health service, Atlanta, GA. 1995

Axelson O, Andersson K, Hogstedt C, Holmberg B, Molina G, de Verdier A. A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. J Occup Med 1978;20(3) : 194-196

Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstedt C. Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. J Occup Med 1994;36(5) : 556-562

Birner G, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D. Nephrotoxic and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans : implications for the risk of trichloroethene exposure. Environ Health Perspect 1993;99 : 281-284

Buben JA, O'Flaherty EJ. Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene : a dose-effect study. Toxicol Appl Pharmacol 1985;78(1) : 105-122

Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ. Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology 1990;63 : 341-359

Dallas CE, Gallo JM, Ramanathan R, Muralidhara S, Bruckner JV. Physiological pharmacokinetic modeling of inhaled trichloroethylene in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1991;110(2) : 303-314

Davidson IW, Beliles RP. Consideration of the target organ toxicity of trichloroethylene in terms of metabolite toxicity and pharmacokinetics. Drug Metab Rev 1991;23(5-6) : 493-599

Dekant W, Schulz A, Metzler M, Henschler D. Absorption, elimination and metabolism of trichloroethylene : a quantitative comparison between rats and mice. Xenobiotica 1986;16(2) : 143-152

Dekant W, Koob M, Henschler D. Metabolism of trichloroethene--in vivo and in vitro evidence for activation by glutathione conjugation. Chem Biol Interact 1990;73(1) : 89-101

Elcombe CR. Species differences in carcinogenicity and peroxisome proliferation due to trichloroethylene : a biochemical human hazard assessment. Arch Toxicol Suppl 1985;8 : 6-17

Green T, Prout MS. Species differences in response to trichloroethylene. II. Biotransformation in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 1985;79(3) : 401-411

IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to human, Vol. 20, Some halogenated hydrocarbons. Lyon : International Agency for Research on Cancer 1979;20 : 545-572

IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to human, Vol. 63, Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon : International Agency for Research on Cancer 1995;63 : 95-158

Larson JL, Bull RJ. Effect of ethanol on the metabolism of trichloroethylene. J Toxicol Environ Health 1989;28(4) : 395-406

Larson JL, Bull RJ. Species differences in the metabolism of trichloroethylene to the carcinogenic metabolites trichloroacetate and dichloroacetate. Toxicol Appl Pharmacol 1992;115(2) : 278-285

Miller RE, Guengerich FP. Metabolism of trichloroethylene in isolated hepatocytes, microsomes, and reconstituted enzyme systems containing cytochrome P-450. Cancer Res 1983;43(3) : 1145-1152

Muller G, Spassowski M, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. Arch Toxicol 1975;33(3) : 173-189

Murray AJ, Riley JP. Occurrence of some chlorinated aliphatic hydrocarbons in the environment. Nature 1973;242(5392) : 37-38

Nakajima T, Okino T, Okuyama S, Kaneko T, Yonekura I, Sato A. Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity : difference from the effect of phenobarbital. Toxicol Appl Pharmacol 1988;94(2) : 227-237

NCI(National Cancer Institute). Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene(CAS No. 79-01-6). Bethesda, MD. National Cancer Institute , Division of Cancer and Prevention, Carcinogenesis Program, Carcinogen bioassay and Program Resources Branch. NCI-CG-TR-2, DHEW Pulb. No. (NIH) 76-802. 1976

NOES(The National Occupational Exposure Survey). National Occupational Exposure Survey(1981-1983). Cincinnati, OH : U.S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occuptional Safety and Health. 1990

NTP(National Toxicology Program). Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene in Fisher-344 rats and B6C3F1 mice. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 82-1799. 1983

Prout MS, Provan WM, Green T. Species differences in response to trichloroethylene. I. Pharmacokinetics in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 1985;78 : 389-400

Sato A, Nakajima T, Koyama Y. Dose related effects of a single dose of ethanol on the metabolism in rat liver of some aromatic and chlorinated hydrocarbons. Toxicol Appl Pharmacol 1981;60 : 8-15

Shindell S, Ulrich S. A cohort study of employees of a manufacturing plant using trichlorethylene. J Occup Med 1985;27(8) : 577-579

Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ, Pettigrew HM, Blair A, Hoover RN, Cohen JL. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. Br J Ind Med 1991;48(8) : 515-530

Stott WT, Quast JF, Watanabe PG. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. Toxicol Appl Pharmacol 1982;62(1) : 137-151

Tanaka S, Ikeda M. A method for determination of trichloroethanol and trichoroacetic acid in urine. Br J Ind Med 1968;25(3) : 214-219

White JF, Carlson GP. Epineprine-induced cardiac arrhythmias in rabbits exposed to trichloroethylene : Potentiation by ethanol. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 60:466-471