

## Polychlorinated Biphenyls, Phenol 및 Biphenyl의 毒性學的 研究

洪 思 澳 · 鄭 奎 赫

成均館大學校 藥學大學

### Study on the Toxicities of Polychlorinated Biphenyls, Phenol and Biphenyl

Sa Uk Hong · Kyu Hyüch Chung

Coll. of Pharmacy, Sung Kyun Kwan Univ.

#### ABSTRACT

The effect of polychlorinated biphenyls (PCB), phenol and biphenyl on the body, liver and kidney weights, and the activity of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD), and the contents of microsomal cytochrome P-450, and hematocrit, TBA value.

PCB (200 mg/kg), phenol (200 mg/kg), biphenyl (200 mg/kg), and biphenyl (100 mg/kg) added phenol (100 mg/kg) was treated orally to Sprague-Dawley rats for 3 days.

In all treated groups, the body weights were decreased, while the weights of liver and kidney were increased in comparison with that of control group.

The activity of  $\delta$ -ALAD was increased and hematocrit was decreased in PCB treated group, on the contrary biphenyl treated group was appeared opposite direction.

The contents of microsomal cytochrome P-450 and concentration of protein were increased in all treated group.

In biphenyl treated group and phenol treated group, TBA value was increased in both groups.

#### 緒 論

PCB와 phenol은 各種 産業에서 널리 사용되고 있는 化學物質로서 사용량의 증가에 따라 점차 環境을 汚染시키게 되어 重大한 사회문제로 대두되고 있다.

1936年 Jone<sup>1)</sup>, 1943年 Good<sup>2)</sup>, 1954年 Meigs 등<sup>3)</sup>이 PCB 제조공장의 종업원에 發病한 中毒증세

를 보고하였다. 또한 1969年 Kuratsune<sup>4,5)</sup>은 日本에서 油症事件이 발생하여 PCB에 汚染된 rice oil 을 섭취한 사람에서 惡心, 嗜眠, 顔面浮腫, 痤瘡性 皮膚病變等이 나타났음을 보고하였다. 이후 PCB 毒性에 관한 毒性學 및 病理學的인 研究가 활발히 行되고 있다.

PCB는 油溶性이며 脂質代謝에 장애를 주며 脂質에 蓄積을 일으킨다고 Yoshioka<sup>6)</sup>, Holb<sup>7)</sup>이 보

고하였으며 Nishizumi<sup>8)</sup>, Kimbrough등<sup>9)</sup>, Allen 등<sup>10)</sup>은 PCB가 肝에 損傷을 입히는 毒性이 있다고 보고하였다. Vainio<sup>11)</sup>는 PCB가 肝의 藥物代謝酵素를 유도하여 肝의 肥大와 重量을 증가시킬 뿐만 아니라 腎臟에 있어서도 藥物代謝酵素를 유도시킨다고 보고하였다. Riscbrough<sup>12)</sup>, Street등<sup>13)</sup>, Addison 등<sup>14)</sup> 및 Bunyan등<sup>15)</sup>은 鳩, rat, trout, quail등의 動物實驗에서 PCB 中毒이 肝의 藥物代謝酵素를 유도함을 입증하였다.

Vos등<sup>16)</sup>과 Goldstein<sup>17)</sup>은 PCB를 투여한 quail과 rat에서 ALA( $\delta$ -aminolevulinic acid)의 合成이 왕성하게 된다고 보고하였다. ALA 合成의 促進은 cytochrome P-450 증가에 비하여 遲發性이며 一般 酵素誘導와는 時期的으로 一致하지 않는다고 보고<sup>17)</sup>한 바도 있다. ALA로부터 porphyrin이 合成될 때 ALAD( $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase)가 관여하며尹등<sup>18)</sup>은 PCB를 투여한 家兎에서 ALAD의 活性이 현저히 증가됨을 보고한 바 있다.

한편 biphenyl은 주로 防腐劑, 農藥의 合成原料 또는 섬유의 染色補助劑등으로 광범위하게 사용되고 있는데 중추신경억제와 마비 및 경련 등의 毒性作用이 있다고 알려져 있다. 또한 biphenyl의 rat에 있어서의 주 대사물은 4-hydroxybiphenyl과 4,4'-dihydroxybiphenyl이라고 보고되어 있다.<sup>19)</sup> Wibkin등<sup>20)</sup>은 biphenyl이 肝細胞의 毒性을 유발함을 보고하였고 William<sup>21)</sup>은 1,000 mg/kg을 경구투여한 rat에서 腎乳頭의 괴사가 일어남을 보고하였으며 Takita<sup>22)</sup>는 biphenyl을 경구투여한 rat에서 尿石症이 유발됨을 보고하였다.

이와같이 근래 公害要因으로 대두되고 PCB와 화학공업에서 많이 사용되고 있는 phenol 및 biphenyl이 생체에 미치는 영향을 究明하고자 금번 著者등은 白鼠에 PCB와 phenol을 각각 단독투여하여 실험함과 아울러 biphenyl 단독투여 및 biphenyl과 phenol을 병용투여하여 血液相의 所見을 보는 한편 肝 microsome中の cytochrome P-450 함량과 血液中の ALAD활성 및 過酸化地質을 調査比較하여 意義 있는 知見을 얻었기에 보고하는 바이다.

## I. PCB와 Phenol의 毒性學的 研究

### 實驗方法 I

實驗材料—Polychlorobiphenyl, tetra (mixture of isomer) approx,  $C_{12}H_8Cl_4=219.99$  (和光純藥工業株, 日本), phenol(關東化學株, 日本)

CO gas : 李등<sup>23)</sup>의 方法에 따라 CO\_gas를 제조하여 실험에 사용하였다.

實驗動物—체중 200 g 內外의 Sprague-Dawley系 흰쥐를 암수 구별없이 일주일 이상 사육실 환경에 적응시킨 후 10마리를 一群으로 하여 사용하였다.

中毒方法—PCB 및 phenol을 각각 1日 투여량을 200 mg/kg으로 하여 1日 1回씩 3日間 經口投與하였다. 이때 각 毒性物質은 olive油에 용해시켜 사용하였다.

實驗方法—1) 체중, 간, 신장의 重量測定 : 사용된 rat의 藥物投與前 체중을 측정하고 最終 藥物投與한 24時間後 체중을 측정하여 投與前 체중에 대한 增減比率를 計算하였다. 또한 肝과 신장을 여과지상에 摘出하여 重量을 달았다.

2) ALAD 活性測定 : 實驗動物은 마지막 投與後 24時間 節食시키고 開腹하여 腹腔에서 採血한 후 즉시 heparin으로 처리하였다. 처리한 血液을  $2,000 \times g$ 에서 30分間 원심분리하여 혈장과 적혈구를 각각 分離하고 0.9% NaCl 용액으로 적혈구를 洗滌하였다. 摘出した 肝은 細切하고 肝重量의 4 배용량의 1.15% KCl 等張溶液을 넣어 Potter elverhjem homogenizer를 사용하여 homogenize시켰다.

血液中の whole blood, 血漿, 적혈구, 肝의 homogenate를 각각 0.2 ml씩 취하여 Berlin등<sup>24)</sup>의 方法에 준하여 각각 1.3 ml의 증류수를 넣고 37°C에서 10分間 放置하여 완전히 溶血시켰다. 그 다음 인산칼륨 완충액(0.5 M, pH 6.6)에 녹인 ALA hydrochloride(0.01 M) 1 ml를 넣고 37°C에서 1時間 동안 incubation시킨 후 trichloroacetic acid (0.61 M)로 반응을 정지시켰다. 이 반응액을  $2,000 \times g$ 에서 원심분리(30分間)시킨 후 상등액 2 ml를 취해서 special ehrich reagent 2 ml과 혼합

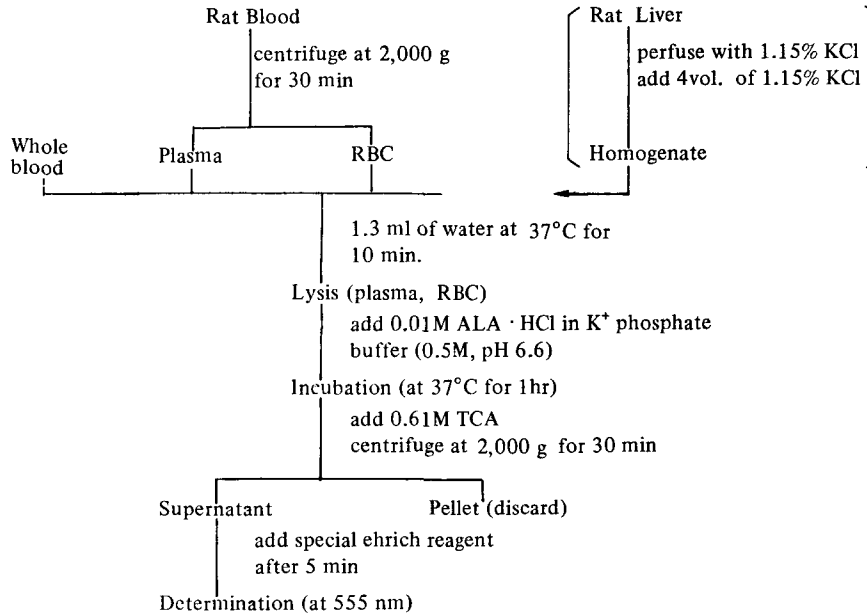


Fig. 1. Determination of ALAD activity.

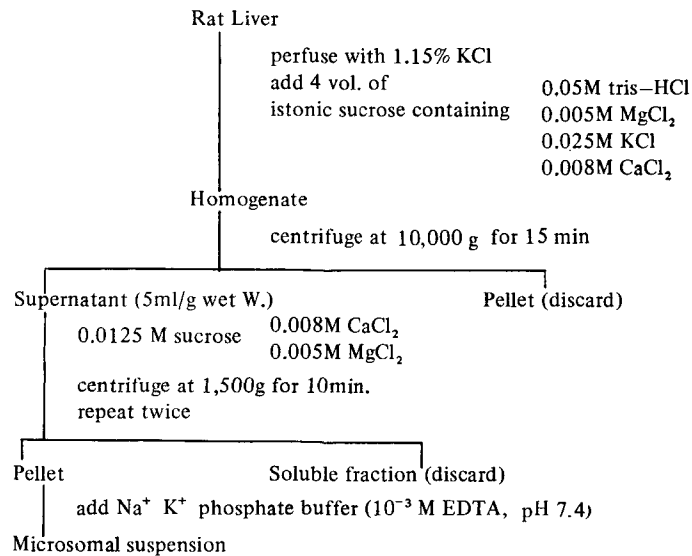


Fig. 2. Isolation of rat liver microsomal fraction.

하여 5分後 555 nm에서 吸光度를 測定하였다(Fig. 1).

3) Microsome 분획의 製造 : 1.15% KCl 용액으로 肝을 灌流하여 血液을 제거한 후 肝을 摘出하였

다. 摘出した 肝을 細切하고 肝重量의 4 배용량의 0.25 M sucrose 等張溶液을 가하고 Potter elvehjem homogenizer를 사용하여 homogenize시켰으며 모든 실험 조작은 4°C以下로 유지하였다. Homo-

genate를 2°C에서 10,000×g로 15분간 원심분리시키고 post-mitochondrial supernatant를 취해서 0.0125 M sucrose 용액으로 희석하여 섞은 다음 2°C에서 1,500×g로 10분간 원심분리시켰다. 상등액은 버리고 pellet를 recentrifuge하여 상등액은 버리고 pellet를 microsome 분획으로 사용하였다<sup>25)</sup> (Fig. 2).

4) Cytochrome P-450 함유測定 : 위의 방법으로 얻은 microsomal pellet에 0.2 M phosphate buffer (pH 7.4) 20 ml를 넣어 microsomal suspension을 만들어 Stanton<sup>등</sup><sup>26)</sup>과 Takashi<sup>등</sup><sup>27)</sup>의 방법을 併用하여 一定량의 microsomal suspension을 취해 CO gas로 1분간 bubbling시킨 후 兩等分하여 각각 reference sample로 사용한다. 3分後 sample에 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>를 소량씩 가해서 1分後에 450 nm와 500 nm에서 吸光度를 測定하여 그 차이를 Takashi<sup>등</sup><sup>27)</sup>의 방법에 의해 molar extinction difference를 104 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>로 하여 cytochrome P-450의 含量을 計算하였다.

5) Hematocrit 測定 : 血液의 hematocrit는 capillary Ht法에 의하여 測定하였다.

6) 단백질의 含量測定 : 肝의 whole homogenate와 microsome 분획 중의 단백질 含量은 Lowry法<sup>28)</sup>에 준하여 測定하였다.

### 實驗結果 및 考察 I

체중, 간, 신장의 重量變化—체중은 대조군에서는 實驗前의 체중이 實驗後의 체중에 비하여 평균 5.8 g이 감소하여 2.4%의 감소율을 나타냈고 phenol 投與群에서는 평균 12.8 g이 감소하여 5.5%의 감소율을 나타냈으며 PCB 投與群에서는 평균 21.6 g이 감소하여 9.1%의 감소율을 나타냈다. 肝과 신장의 重量對體重의 비율을 百分率로 나타낸 결과 Table 1과 같은 결과를 얻었다. 肝重量의 體重에 대한 비율은 phenol 投與群은 9.5%, PCB 投與群은 26.6%가 각각 대조군에 비해 증가하였고, 신장重量의 體重에 대한 비율은 phenol 投與群은 1.6%, PCB 投與群은 9.8%가 대조군에 비해 증가하였다.

즉 rat에 PCB를 200 mg/kg 투여한 群에서 체중의 감소가 나타났으나 반대로 간과 신장의 重量은 증가하여 Vainio<sup>11)</sup>의 보고와 일치하였으며 Goldstein<sup>17)</sup>의 보고와 Bunyan<sup>등</sup><sup>15)</sup>과 Vos<sup>등</sup><sup>16)</sup>이

Table 1. Effect of PCB and phenol on body, liver, kidney weight in rats

(mean ± SD)

Group	Body weight (g) Days after administration				Liver (% Body W.)	Kidney (% Body W.)
	0	1	2	3		
Control	240.5 ± 14.88	239.0 ± 11.15	237.8 ± 13.00	234.7 ± 18.27	4.32 ± 0.12	0.61 ± 0.071
PCB	237.2 ± 26.59	228.9 ± 19.49	225.0 ± 20.62	215.6 ± 20.07	5.47 ± 0.13	0.67 ± 0.040
Phenol	236.6 ± 18.17	232.0 ± 13.69	230.3 ± 11.21	223.8 ± 14.40	4.73 ± 0.09	0.62 ± 0.050

n=10

Table 2. Effect of PCB and phenol on blood δ-aminolevulinic acid dehydratase activity and hematocrit in rats

(mean ± SD)

Group	δ-ALAD activity				Ht value			
	Plasma (U/l)		Blood (U/l)		RBC (U/l)		Ht value	
		Increase (%)		Increase (%)		Increase (%)	(%)	Decrease (%)
Control	0.58 ± 0.008		12.3 ± 1.12.		28.2 ± 3.44		35.4 ± 1.92	
PCB	0.61 ± 0.002	5.2	15.4 ± 2.78*	25.2	36.9 ± 5.48*	30.9	32.4 ± 1.21	9.2
Phenol	0.60 ± 0.007	3.4	12.9 ± 3.42	4.9	30.0 ± 6.21	6.4	34.6 ± 2.74	3.1

n=10

\* Significantly different from the control (P < 0.05)

**Table 3.** Effect of PCB and phenol on hepatic  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase activity and protein concentration in rats (mean  $\pm$  SD)

Group	$\delta$ -ALAD		Protein	
	(U/ $\mu$ g protein)	Increase (%)	(mg/g of liver)	Increase (%)
Control	367.4 $\pm$ 63.98		308.7 $\pm$ 27.68	
PCB	395.9 $\pm$ 22.46	7.8	417.9 $\pm$ 17.99*	35.3
Phenol	373.5 $\pm$ 17.77	1.7	374.1 $\pm$ 32.42*	21.2

n=10

\* Significantly different from the control (P &lt; 0.05)

**Table 4.** Effect of PCB and phenol hepatic cytochrome P-450 contents and protein concentration in rats (mean  $\pm$  SD)

Group	Cytochrome P-450		Protein	
	(n mole/mg protein)	Increase (%)	(mg/g of liver)	Increase (%)
Control	0.20 $\pm$ 0.034		18.0 $\pm$ 3.63	
PCB	0.33 $\pm$ 0.050**	65.0	24.2 $\pm$ 4.74	34.4
Phenol	0.25 $\pm$ 0.040*	25.0	20.8 $\pm$ 4.27	15.6

n=10

\* Significantly different from the control (P &lt; 0.05)

\*\* Significantly different from the control (P &lt; 0.01)

PCB에 中毒된 quail에서 肝重量이 증가된다는 보고와 일치하였다. 그리고 phenol을 200 mg/kg 투여한 群에서도 체중의 감소와 간과 신장의 중량이 약간 증가하였으나 신장에서는 有意성이 없었다. PCB는 多環有機鹽素化合物로서 phenol에 비해 강한 中毒을 일으키며 脂質細胞에 더욱 심한 病變을 일으키기 때문인 것으로 思料된다.

Rat blood중의 ALAD 活性 및 hematocrit의 變化—血液中の ALAD 活性을 whole blood, 혈장, 적혈구로 나누어 측정하고, hematocrit를 capillary Ht法에 의해 측정한 결과 Table 2와 같은 결과를 얻었다.

즉, rat 血液中の ALAD 活性은 phenol 投與群과 PCB 投與群에서 모두 대조군보다 높은 活性을 나타냈으나 phenol 投與群에서는 有意성이 없었다. 이는 尹등<sup>18)</sup>이 PCB에 中毒된 家兔에서 ALAD의 活性이 증가된다는 보고와 일치하였다.

Rat의 血液中 hematocrit는 phenol 投與群에서는 대조군과 비슷하였고 PCB 投與群에서는 약간 低下되었는데 이는 島田<sup>30)</sup>가 rat에 100 mg/kg을 투여

할 때 별 變化를 보지 못하였다는 보고와는 다르나 Oishi등<sup>30)</sup>은 rat에 100 ppm을 투여할 때 약간 低下됨을 보고하였고 Kimbrough등<sup>9)</sup>과 鄭등<sup>31)</sup>도 이와 동일한 보고를 한 바 있다.

Rat liver 중의 ALAD 活性 및 단백질 含量의 變化—肝 homogenate中の ALAD 活性과 단백질 含量을 측정된 결과 Table 3과 같은 결과를 얻었다.

즉, 肝 homogenate 中の ALAD 活性 및 단백질 含量은 phenol 投與群과 PCB 投與群에서 ALAD 活性은 증가하는 경향을 보였고 단백질 含量에 있어서는 有意한 증가를 나타냈다.

Microsome 分획중의 cytochrome P-450 含量 및 단백질 含量의 變化—肝 microsome을 분리하여 cytochrome P-450 및 단백질 含量을 측정된 결과 Table 4와 같은 결과를 얻었다.

즉, rat의 肝 microsome 分획중의 단백질 含量은 phenol 投與群과 PCB 投與群에서 다같이 대조군에 비해 증가되는 현상을 나타냈는데 특히 PCB 投與群에서 더욱 현저하였다. 이는 Addison등<sup>13)</sup>, Goldstein등<sup>17)</sup>, Shimada등<sup>32)</sup>이 實驗動物에 PCB를

투여할 때 microsomal protein이 증가된다는 보고와 일치하여 phenol과 PCB의 中毒은 단백질 함량을 증가시킴을 알 수 있었으며, 肝의 藥物代謝酵素 등의 증가에 基因하는 것으로 思料된다.

Rat 肝 microsome 분획중의 cytochrome P-450 含量도 PCB 및 phenol 投與群에서 현저히 증가하였다. 이는 PCB 投與에 의해 microsome系 cytochrome P-450의 含量이 증가한다는 Goldstein 등<sup>17)</sup>, Addison 등<sup>14)</sup>, Shimada 등<sup>32)</sup>의 보고와 일치하였으며 phenol에 의한 中毒에서도 어느정도 증가함을 알 수 있었다.

## II. Biphenyl과 phenol의 毒性學的 研究

### 實驗 方法 II

實驗材料—biphenyl(I. Merk), phenol(關東化學株, 日本)

實驗動物—체중 150 g 內외의 건강한 雄性 Sprague-Dawley系 흰쥐를 일주일간 사육실의 환경에 적응시킨 후 8~10마리 一群으로 하여 사용하였다.

中毒方法—biphenyl 단독투여는 biphenyl의 1日 투여량을 200 mg/kg으로 하고, biphenyl과 phenol의 병용투여는 1日 투여량을 biphenyl 100 mg/kg 및 phenol 100 mg/kg으로 하여 1日 1回씩 3日間 經口投與하였다. 이때 각 毒性物質은 olive 油에 용해시켜 사용하였다.

實驗方法—1) 체중, 간, 신장의 重量測定: 實驗方法 I 과 동일하게 測定하였으며 肝과 신장의 重量은 wet weight로 측정하였다.

2) ALAD 活性測定: 實驗方法 I 과 같이 Berlin 등<sup>24)</sup>의 方法에 準하여 측정하였으며, 採血은 복부대동맥에서 실시하였고 whole blood와 적혈구 중의 ALAD 活性을 測定하였다.

3) Microsome 분획의 製造: 實驗動物를 가볍게 ether로 마취시키고 신속하게 腹部正中線을 절개한 다음 간을 원형대로 유지하면서 0.9% NaCl 용액으로 灌流하여 혈액을 제거한 후 적출하였다. 적출한 간은 잘게 썰어서 Potter elvehjem homogenizer를 사용하여 0.25 M sucrose 용액으로 homogenize시켰으며, 10~20%의 간 homogenate를 Kamath

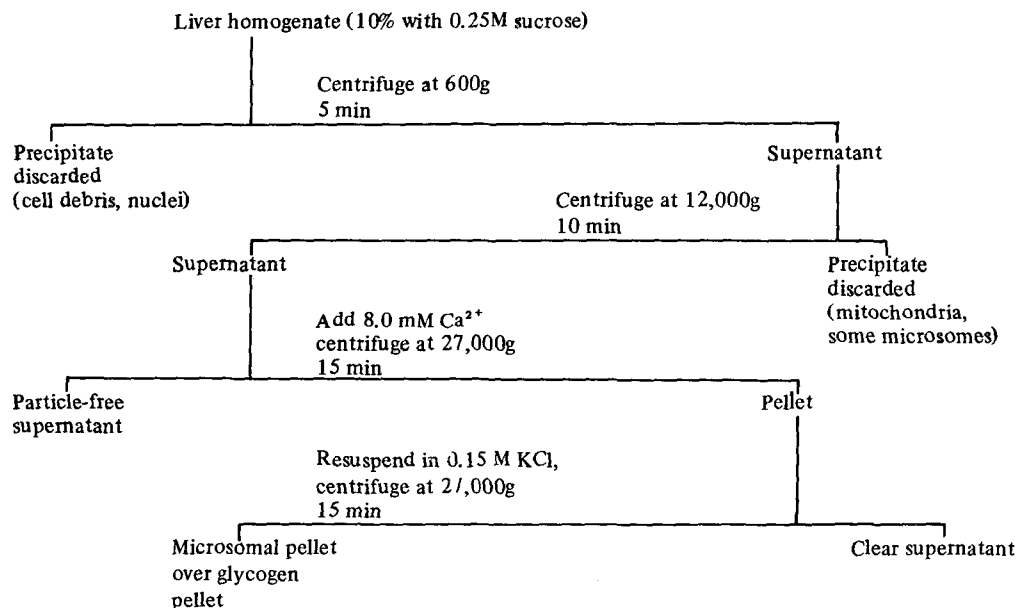


Fig. 3. Schematic representation of procedure for the rapid isolation of microsomes. All steps are carried out at 0-4°C.

등<sup>25</sup>의 방법을 개량한 Cinti등<sup>33)</sup>의 방법에 따라 differential centrifugation하였다(Fig. 3). 상등액을 2°C에서 12,000 g로 10분간 원심분리시키고 microsome을 완전히 침전시키기 위하여 8 mM CaCl<sub>2</sub> 용액을 post-mitochondrial supernatant에 가한 후 다시 2°C에서 27,000×g로 15분간 원심분리하였다. 여기서 얻은 pellet를 세척하기 위하여 동량의 0.15 M KCl 용액을 가한 후 재현탁시키고 다시 27,000×g에서 분리한 다음 그 pellet을 microsome 분획으로 사용하였다.

4) cytochrome P-450 함유測定 : microsome 분획내의 cytochrome P-450 함유測定은 Omura와 Sato<sup>34)</sup>의 방법을 참조하고 Takashi등<sup>27)</sup>의變法에 준하여 difference spectrophotometry로 측정하였다. 즉, microsomal pellet에 0.2 M 인산염완충액 (10<sup>-3</sup>M EDTA, pH 7.4)을 가하여 microsomal suspension을 만든 후 일정량을 취하여 CO gas를 1분간 bubbling시킨 다음 두개의 curette에 양등분하

였다. 3분간 방치 후 소량의 sodium dithionite를 sample cuvette에 가하고 1분후에 450 nm와 500 nm에서 흡광도를 측정하고 그 차이를 molar extinction difference 104 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>로 하여 cytochrome P-450 함유를 계산하였다.

5) Hematocrit 및 단백질 함유測定 : 實驗方法 I 과 동일한 方法으로 測定하였다.

6) 過酸化脂質의 測定 : 肝 microsome 분획내의 過酸化脂質測定—microsome 분획 0.2 ml에 8.1% sodium dodecyl sulfate 0.2 ml을 넣고 용해시킨 후 20% acetic acid buffer(pH 3.5) 1.5 ml 및 0.8 % TBA reagent 1.5 ml을 넣어 4.0 ml가 되도록 하였다.

이 액을 95°C에서 60분간 가열한 후 증류수 1.0 ml 및 n-butanol-pyridine 혼액(15 : 1) 5.0 ml로 추출하여 spectrophotometer로 532 nm에서 Oishi<sup>35)</sup>의 方法에 의하여 흡광도를 측정하였다.

표준액으로는 1, 1, 3, 3, -tetramethoxy propane 5 m mole을 사용하였다.

Table 5. Effect of biphenyl and phenol on body weight in rats

(mean ± SD)

Group	Body weight (g) Days after administration				% decrease
	0	1	2	3	
Control	150.0 ± 10.61	148.0 ± 4.47	145.2 ± 10.61	143.7 ± 6.57	4.2
Biphenyl	153.3 ± 15.28	140.0 ± 18.03	135.0 ± 21.79	120.0 ± 17.32	21.7
Biphenyl + phenol	153.0 ± 6.71	148.0 ± 4.47	141.3 ± 8.54	130.0 ± 10.00	15.0

Serum 중의 過酸化脂質測定—serum 중의 過酸化脂質의 測定은 serum 0.1 ml에 0.4 ml의 생리식염수를 가한 후 4.0 ml의 N/12 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>용액 및 0.5 ml의 10% phosphotungstic acid용액을 가하여 잘 혼합한 후 이차 원심분리하였다.

여기서 얻은 침전물에 4.0 ml의 증류수 및 1.0 ml의 TBA 시약을 넣어 95°C에서 60분간 가열한 후 냉각한 다음 n-butanol을 넣고 혼합후 butanol 층에 생성된 형광물질을 spectrophotometer로 emission 파장 515 nm, excitation 파장 553 nm에서 Yagi<sup>36)</sup>의 方法에 의하여 형광을 측정하였다.

實驗結果 및 考察 II

체중, 간, 신장의 重量變化—체중의 變化를 측정 한 결과 Table 5와 같은 성적을 얻었으며, 간과 신장의 重量變化를 測定한 결과 Table 6과 같은 결과를 얻었다.

즉, rat에 biphenyl 200 mg/kg 단독투여군과 biphenyl 100 mg/kg 및 phenol 100 mg/kg을 병용 투여한 군에서 모두 대조군에 비해 체중의 감소가 심하게 나타났으며 肝과 신장의 중량은 증가하여 biphenyl을 rat에 경구투여時 체중의 감소와 간, 신장 등의 장기의 중량이 증가된다는 Takita<sup>22)</sup>의 보

고와 일치하였다. 특히 biphenyl과 phenol 병용투여군에 있어서 신장의 중량이 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다.

Rat blood 중의 ALAD 活性 및 hematocrit의 變化—血液中的 ALAD 活性을 whole blood, 적혈구로 나누어 측정하고 hematocrit를 capillary Ht法에 의해 측정한 결과 Table 7과 같은 결과를 얻었다.

즉, rat 血液中的 ALAD 活性은 biphenyl과 phenol 병용투여군에서는 대조군에 비해 별 변화가 없었으나 biphenyl 단독투여군에서는 대조군에 비해 약간 감소하는 경향이 나타났다. 이것은 biphenyl 투여時 대조군에 비해 약간의 ALAD 저해작용이 있기 때문인 것으로 思料된다.

Rat 血液中的 hematocrit는 biphenyl 단독투여군 및 biphenyl과 phenol 병용투여군에서 모두 대조군에 비해 높게 나타났다.

Microsome 分획중의 cytochrome P-450 含量 및 단백질 含量의 變化—肝 microsome을 분리하여

cytochrome P-450 및 protein 含量을 측정한 결과 Table 8과 같은 결과를 얻었다.

즉, rat의 肝 microsome 分획중의 cytochrome P-450 및 protein 含量은 biphenyl 단독투여군 및 biphenyl과 phenol 병용투여군에서 모두 대조군에 비해 증가되는 현상을 나타냈는데 특히 protein 含量에 있어서 유의성이 나타났다. 이는 cultured hepatocytes에서 biphenyl의 대사물 증가가 cytochrome P-450의 유도와 관련된다는 보고<sup>37)</sup>와 유사한 것으로 思料된다.

혈청 및 肝 microsome 중의 過酸化脂質의 變化—rat의 血液으로 부터 혈청을 분리하고 肝으로 부터 microsome을 분리하여 過酸化脂質을 측정한 결과 Table 9와 같은 결과를 얻었다.

즉, biphenyl 단독투여군에서는 혈청 및 肝 microsome중의 過酸化脂質이 대조군에 비해 모두 유의성있게 증가하여 biphenyl에 의한 過氧化物生成이 촉진된 것으로 思料된다. biphenyl과 phenol

Table 6. Effect of biphenyl and phenol on liver and kidney weight in rats

(mean  $\pm$  SD)

Group	Liver weight		kidney weight	
	per B. W. %	% increase	per B. W. %	% increase
Control	5.25 $\pm$ 0.453		1.23 $\pm$ 0.110	
Biphenyl	5.40 $\pm$ 0.431	2.9	1.26 $\pm$ 0.159	2.4
Biphenyl + phenol	5.65 $\pm$ 0.492	7.6	1.48 $\pm$ 0.242*	20.3

n=10

\* Significantly different from the control (P < 0.05)

Table 7. Effect of biphenyl and phenol on  $\delta$ -aminoelvalinic acid dehydratase activity and hematocrit in rats

(mean  $\pm$  SD)

Group	$\delta$ -ALAD activity				Hematocrit (%)	% increase
	Blood (U/l)	% decrease	RBC (U/l)	% decrease		
Control	17.54 $\pm$ 1.968		30.95 $\pm$ 3.945		45.6 $\pm$ 1.96	
Biphenyl	15.49 $\pm$ 2.224	11.7	23.58 $\pm$ 3.147	12.5	51.3 $\pm$ 4.83	22.5
Biphenyl + phenol	16.75 $\pm$ 2.379	4.5	29.29 $\pm$ 2.167	2.2	46.6 $\pm$ 8.31	2.2

n= 10



**Table 8.** Effect of biphenyl and phenol on hepatic microsomal cytochrome P-450 contents and protein concentration in rats (mean ± SD)

Group	Cytochrome P-450		Hepatic microsomal protein	
	m mole/mg protein	% increase	mg/g of liver	% increase
Control	0.746 ± 0.0793		19.1 ± 2.05	
Biphenyl	0.822 ± 0.0989	10.2	23.7 ± 1.53**	24.1
Biphenyl + phenol	0.793 ± 0.0500	6.3	23.4 ± 2.14**	22.5

n=10

\*\* Significantly different from the control (P < 0.01)

**Table 9.** Effect of biphenyl and phenol on serum and hepatic microsomal TBA value in rats (mean ± SD)

Group	Serum TBA value		Hepatic microsomal TBA value	
	m mole/ml	% increase	m mole/mg protein	% increase
Control	2.23 ± 0.364		1.41 ± 0.156	
Biphenyl	3.05 ± 0.286**	36.8	1.69 ± 0.182*	19.9
Biphenyl + phenol	2.42 ± 0.318	8.5	1.45 ± 0.167	2.8

n=10

\* Significantly different from the control (P < 0.05)

\*\* Significantly different from the control (P < 0.01)

병용투여군에서도 약간 증가하였으나 유의성은 없었다.

### III. PCB와 Phenol 및 Biphenyl의 毒性學的 比較

Rat에 PCB 200 mg/kg을 단독 투여한 군, phenol 200 mg/kg을 단독 투여한 군과 biphenyl 200 mg/kg을 단독 투여한 군, 그리고 biphenyl 100 mg/kg 및 phenol 100 mg/kg을 병용투여한 군의 독성을 비교하였다.

肝과 신장의 重量比較—肝重量은 PCB 투여군이 대조군에 비해 가장 많이 증가하였고 신장 중량은 biphenyl 및 phenol 병용투여군이 대조군에 비해 가장 많이 증가하였다. 그외의 투여군에서는 대조군과 비슷한 경향을 나타냈다.

血液中の ALAD 活性 및 hematocrit 比較—PCB 투여군에서는 ALAD 活性이 대조군에 비해 증가한 반면 biphenyl 투여군에서는 대조군에 비해 감소하였다. 또한 hematocrit는 반대 양상을 나타냈다.

phenol 단독 투여군과 biphenyl 및 phenol 병용투여군에서는 대조군과 거의 비슷하게 나타났다.

肝 microsome 분획중의 cytochrome P-450 및 단백질함량比較—肝 microsome 분획중의 cytochrome P-450 및 protein 함량은 주 투여군에서 모두 대조군에 비해 증가하였고 특히 PCB 투여군에서 가장 현저하게 증가하였다.

### 參 考 文 獻

1. Jones, J.W., and Alden, H.S. (1936) *Arch. Dermatol. Syphilol.* **33**, 1022-1034.
2. Good, C.K. and Pensky, N. (1943) *Arch. Dermatol. Syphilol.* **48**, 251-257.
3. Meigs, J.W., et al., *J. Am. Med. Assoc.*, **154**, 1417 (1954).
4. Kurantsune, M., et al., (1969) *Fukuoka Acta Med.* **60**, 513-532.
5. Kurantsune, M., et al., (1972) *Enviorn. Health Perspect.* **1**, 119-128.

6. Yoshioka, H., (1958) 日衛生誌, **31**, 575.
7. Houli, B.J., et al., (1975) *Bull. Envir. Cont. Toxic.* **14**, 415.
8. Nishizumi, M., (1970) *Arch. Environ. Health* **21**, 620-623.
9. Kimbrough, R.D., et al., (1972) *Arch. Environ. Health* **25**, 354-364.
10. Allen, J.R., et al., (1973) *Arch. Environ. Cont. Toxic.* **1**, 265-280.
11. Vainio, H., (1974) *Chem. Biol. Interact.* **9**, 379-387.
12. Rischbrough, (1968) *Enviornment*, **12**, (1).
13. Street, J.C., (1969) et al., Presented at ACS meeting, Sept. 8. New York.
14. Addison, R.F., et al., (1979) *Toxic. appl. Pharmacol.* **49**, 245-248.
15. Bunyan, P.J., et al., (1978) *Toxic. Appl. Pharmacol.* **43**, 507-518.
16. Vos, J.G., et al., (1971) *Toxic. Appl. Pharmacol.* **20**, 232.
17. Goldstein, J.A., et al., (1974) *Toxic. Appl. Pharmacol.* **27**, 437.
18. 尹泰圭, 洪思漢, 趙台淳(1983) : 成大論文集 제34권 Vol. 1, 19~27
19. K. Halpaap, et al., *J. Chromatogr.* **166**(1978). 479-490.
20. Wiebkin, Philip., et al., (1976) *Xenobiotica.* **6** (12) : 725-43.
21. William M. Kluwe, (1982) *J. Toxicol. Environ. Health.* **9** : 619-635.
22. Masao Takita, (1983) *Nara Iagaku Zasshi* (Japan). **34**, 565-584.
23. 李泰廈, 金洛斗 (1981) : 藥學會誌, Vol. 25, No. 4, 145-151.
24. Berlin, A. and Schaller, K.H., (1974) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **12** : 389-390.
25. Kamath S.A., (1971) *Febs Letters.* Vol. 17, No. 1, 90.
26. Stanton, R.H., and Khan, M.A.Q., (1966) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **24**, 668.
27. Takashi M., et al., (1976) *Analytical Biochem.*, **75**.
28. Lowry, O.H., et al., (1951) *J. Biol. Chem.*, **193**, 265.
29. 島田力 (1977) ; *Folia Pharmacol. Japan.*, **73**, 887-894.
30. Oishi S., et al., (1978) *Toxic. Appl. Pharmacol.*, **43**, 13-22.
31. 鄭相允, 洪思漢, 李香雨 (1982) : 成大論文集 제33권 215~224.
32. Shimada, T., and Sato, R., (1980) *Toxic. Appl. Pharmacol.*, **55**, 490-500.
33. Ciniti, D.L., et al., (1972) *Biochem. Pharmacol.* **21**, 3249-3256.
34. Omura, T., and Sato, R., (1964) *J. Biol. Chem.* **239**, 2370-3278.
35. 大石誠子 (1978) : 最新醫學, **33**, 660.
36. K. Yagi (1975): *Vitamine* **49**, 10, 403.
37. Sinclair, Jacqueline F., et al., (1984) *Biochem. Pharmacol.* **33**(2) : 187-90.