

## 환경호르몬인 p,p-DDE의 흡입 시 ICR 마우스의 폐에 미치는 독성병리학적 연구

최해윤<sup>1</sup> · 정태영<sup>1</sup> · 구세광<sup>2</sup> · 양희복<sup>2</sup> · 이형식<sup>3</sup>

<sup>1</sup>대구한의대학교 한의과대학, <sup>2</sup>동화약품(주) 중앙연구소 약리독성연구실, <sup>3</sup>대구한의대학교 한방생명자원공학과

### Toxico-pathological Study p,p-DDE After Experimental Aerosol Exposed to ICR Mouse

Hae-Yun Choi<sup>1</sup>, Tae-Young Jung<sup>1</sup>, Sae-Kwang Ku<sup>2</sup>, Hee-Bog Yang<sup>2</sup> and Hyeung-Sik Lee<sup>3</sup>

<sup>1</sup>College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

<sup>2</sup>Pharmacology & Toxicology Lab., Central Research Laboratories, Dong Wha Pharm. Ind. Co.

<sup>3</sup>Department of Herbal Biotechnology, Daegu Haany University

Received April 15, 2005; Accepted May 23, 2005

**ABSTRACT.** In order to monitor the histological and general profiles of lung after direct exposure of p,p-DDE, 1, 5 and 10 mg/ml of p,p-DDE were sprayed to male ICR mouse, and seven days after exposure, changes of body weight, lung weight, clinical signs, histological profiles of lung and total WBC in blood were investigated with changes of total cell number and their differential count in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). In the present study, a significant and dosage-dependent decrease of body weight was detected in p,p-DDE exposed groups and body weight gains during observational periods (7 days) were also significantly and dosage-dependently decreased in p,p-DDE exposed groups compared to that of vehicle control group. In addition general depression signs were detected in all p,p-DDE exposed groups with dosage-dependent manners, and lung weights were also increased in p,p-DDE exposed groups. Congestion, hemorrhage and severe exudate were observed in the lung of p,p-DDE exposed groups with sarcomatous changes and these signs were also showed by dosage-dependent manners. In addition, foreign body pneumonia signs were observed in the lung of p,p-DDE exposed groups in histological levels. The percentage of ALSA (Area of luminal surface of alveoli) was also significantly and dosage-dependently decreased in p,p-DDE exposed groups and total blood WBC and BALF cell numbers were significantly and dosage-dependently increased in p,p-DDE exposed groups compared to that of vehicle control group and increase percentage of neutrophil, eosinophil, and lymphocyte in BALF were monitored in p,p-DDE exposed groups compared to that of vehicle control group. In conclusion, severe allergic response and/or foreign body pneumonitic changes were induced by direct exposure of p,p-DDE containing beverage. So it is considered that strong and powerful regulation was need to control production of residence of environmental pollutant especially to p,p-DDE.

**Keywords:** p,p-DDE, Lung toxicity, Histology, BALF, Differential count.

### 서 론

환경호르몬은 생체가 원래 가지고 있는 호르몬과 유사하게 작용하여 생체를 교란시키고 생체의 호르몬 양을 변

화시키며 생식기능을 어렵게 하는 물질을 의미하며, 일반적으로 내분비계 장애물질(endocrine disruptors)이라 불리고 있다. 이들 환경호르몬은 일반적으로 합성화학물질로서 물질의 종류에 따라 저해호르몬의 종류 및 저해방법이 다르다. 수많은 화학물질 중 환경호르몬으로 밝혀진 것은 극히 일부분이며 대부분의 물질은 잠재적인 위험성을 지니고 있는 것으로 알려져 있다(Leavens *et al.*, 2002). 환경호르몬의 특성은 쉽게 분해가 되지 않으며, 잔류가

Correspondence to: Sae-Kwang Ku, Pharmacology & Toxicology Lab., Central Research Laboratories, Dong Wha Pharm. Ind. Co., Anyang 430-017, Korea  
E-mail: skku@iris.dwcrc.co.kr

수년간 지속되기도 하고, 인체 등 생물체의 지방 및 조직에 농축되는 성질이 있다. 환경호르몬 물질로는 산업용 화학물질, 살충제 및 제초제 등의 농약류, 소각장의 다이옥신류, 의약품으로 사용되는 합성 에스트로젠 류 및 기타 식품, 식품 첨가물 등이 대표적이며, 세계생태보전기금(WWF, World Wildlife Fund) 목록에는 67종의 화학물질이 등재되어 있으며 일본 후생성에는 142종의 물질을 환경호르몬으로 분류하고 있다. 환경호르몬은 정상적인 호르몬분비에 이상을 일으켜 인체의 면역성 저하, 정자수 감소, 호르몬 관련 암의 유발, 선천적 기형, 불임, 자궁 내막증, 발육장애 및 기능 저하 등을 가져오는 것으로 알려져 있다.

한편 p,p-DDE(dichlorodiphenylchloroethylene)는 DDT(1,1,1-trichloro-2,2-bis(chloro phenylethane)의 대사체의 일종으로, 사람이 사는 환경에서는 쉽게 접할 수 있는 환경호르몬의 일종으로 octylphenol과 함께 p,p-DDE에 노출시킨 넙치의 생식선 중량지수(gonadosomatic index)의 감소가 초래되며(Mills *et al.*, 2001), 비교적 경미하지만 사람에서 flutamide와 유사한 발기부전을 유발할 수 있다고 보고되어 있다(Gray *et al.*, 1999). p,p-DDE는 환경에 노출시 비교적 장기간 분해되지 않고 존재하는 persistent environmental contaminant로 알려져 있으며(Wyde *et al.*, 2003), Zhang *et al.*(2003)은 중국의 Minjiang 강에서 환경호르몬의 농도를 측정할 결과, 물에서 가장 흔히 관찰되는 환경호르몬 중 하나로 p,p-DDE를 보고하였으며, 홍콩의 경우, 대기의 공기 중에서도 흔히 p,p-DDE를 확인할 수 있는 것으로 알려져 있다(Louie and Sin, 2003). 또한 Kamarianos *et al.*(2003)은 목장 동물의 정액에서 검출되는 환경호르몬 중 p,p-DDE가 가장 일반적으로 높은 빈도로 검출된다고 보고하였으며, Jan and Cerne(1993)은 밀납과 꿀에서도 다량의 p,p-DDE가 검출된다고 보고하였고, 수달, 뱀장어 등의 식용 또는 야생동물에서도 다량의 p,p-DDE가 검출되는 것으로 알려져 있다(Karl and Lehmann, 1993; Mason and Macdonald, 1993). 특히 Ewsome and Andrew(1993)는 미국 Great Lake에 존재하는 뱀장어에서 가장 흔히 검출되는 환경호르몬으로 p,p-DDE를 보고하는 등 p,p-DDE는 사람이 사는 대기, 수중 및 동물에 이르기까지 매우 광범위하게 존재하는 대표적인 환경호르몬으로 알려져 있다. p,p-DDE는 발기부전 이외에도 전립선암을 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있으며(Ritchie *et al.*, 2003), 유방암의 발병과도 관련 있는 것으로 알려져 있다(Krieger *et al.*, 1994). 또한 우리나라의 경우에서 서해안 일대의 해수, 갯벌 및 바지락 등에서 유기염소계 노약의 오염도가 심각한 것으로 알려져 있다(생태환경연구본부,

2002).

현재까지 여러 가지 화학물질의 폐 독성에 관한 연구는 매우 광범위하게 진행되어져 왔으며, 특히 환경오염과 관련된 유해물질에 대한 호흡기 독성은 매우 다양한 각도에서 진행되어져 왔다. 즉, Elmore(2003)는 aluminum silicate를 위시한 17종의 화합물에 대한 폐 독성을 평가하였으며, Lee *et al.*(2003)은 페인트의 원료인 polymeric hexamethylene diisocyanate aerosol의 폐 독성을 마우스를 이용하여 평가하였고, Testud *et al.*(1998)은 가죽옷의 방수제료인 분무형 방수제의 폐 독성을 평가하였다. 이외에도 용접가스(Antonini *et al.*, 1996), isobutane을 포함하는 가죽 보호제(Burkhart *et al.*, 1996), hair spray(Pages *et al.*, 1986), 분무형 방수제(Thibaut *et al.*, 1983) 및 fluorocarbonyl-lipid aerosol(Fagan *et al.*, 1997) 등 수많은 종류의 화합물에 대한 폐 독성이 평가되었으나, 정상인의 폐에서도 복부 지방에서와 유사한 정도의 p,p-DDE가 검출된다는 보고(Weistrand and Noren, 1997; Chu *et al.*, 2003) 이외에 p,p-DDE의 폐 독성에 대한 보고는 전혀 찾아볼 수 없다.

본 연구에서는 환경호르몬 중 유기염소계 농약인 DDT의 대사체의 일종으로 주위환경에서 가장 흔히 발견되는 p,p-DDE가 함유된 음수의 오염 또는 노출 시 폐의 조직학적 변화를 관찰하기 위하여, ICR 마우스에 1, 5, 10 mg/ml의 p,p-DDE를 함유한 증류수를 분무하여, 노출시킨 후 실험동물의 체중, 폐의 무게, 임상증상, 폐의 조직상, 혈중 총 백혈구 수 및 기관지·폐포 세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 내에 존재하는 세포의 총 수와 이들의 분별카운트를 실시하여, 동일한 양의 증류수를 동일한 방법으로 노출시킨 대조군과 비교·관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 실험 동물

성숙한 수컷 ICR mouse(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 4개 군으로 구분하고, 각 그룹 당 5마리씩 사용하여 총 20마리를 사용하였다. 실험동물은 온도(20~25°C)와 습도(30~35%)가 조절된 사육실에서 사육하였으며, 환기횟수는 11~12회/hr, 조명은 12 hr/day를 유지하였다. 실험동물은 각각 개별 Cage에 수용한 후, label card를 cage에 부착하여 개체를 식별하였다.

### 실험군의 분리

멸균 증류수(distilled water)를 노출시킨 대조군(Control) 및 DDE-10, DDE-50 및 DDE-100의 총 4개의 실험군으

**Table 1.** Experimental grouping used in this study

Group ID*	No. of animals	Treated materials	Treated time by nebulizer <sup>1)</sup>
Control	5	Distilled water	2 hrs/3 time in One day
DDE-10	5	1 mg/ml of p,p-DDE in Distilled water	
DDE-50	5	5 mg/ml of p,p-DDE in Distilled water	
DDE-100	5	10 mg/ml of p,p-DDE in Distilled water	

\* Group ID : Control, distilled water only-treated control group; DDE-10, 1 mg/ml of p,p-DDE exposed group; DDE-50, 5 mg/ml of p,p-DDE exposed group; DDE-100, 10 mg/ml of p,p-DDE exposed group.

<sup>1)</sup>Test materials were exposed using nebulizer (ICN Pharmaceutical, CA, USA) as a flow speed 10 ml/min.

로 구분하여 실험을 실시하였으며, 그룹별 특징은 Table 1에 기록하였다.

### p,p-DDE의 노출

2,2-Bis(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene(p,p-DDE, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA)를 멸균 증류수 ml 당 각각 1, 5 및 10 mg씩 용해시켜 nebulizer (ICN pharmaceutical, CA, USA)를 이용하여, 10 ml/min의 노출량으로 2시간씩 3회 노출시켰다. 노출은 일일에 걸쳐 2시간 노출시킨 후 1시간 휴식기를 거쳐 3회 총 6시간 동안 노출시켰으며, 1회 노출량은 600 ml로 총 1800 ml을 노출시켰다. 대조군에서는 동일한 방법으로 동일한 양의 증류수만을 노출시켰다.

### 체중의 변화 측정

모든 실험 동물의 체중은 p,p-DDE 또는 증류수 노출 1일전(Day -1), 노출 일(Day 0), 노출 후 1, 6, 및 희생일(Day 7)에 측정·기록하였으며, 사료 섭취에 따른 개체차이를 줄이기 위해 노출일과 희생일에 각각 18시간 이상 절식(fasting) 시켰다. 실험 시작시의 개체차이에 의한 체중변화를 줄이기 위해 실험 전기간 동안의 체중 변화량인 증체량(body weight gain)을 계산하였다.

### 임상증상의 관찰

모든 실험동물은 노출 전 1일부터 희생 일까지 매일 오전, 오후 2회씩 임상증상을 관찰하였으며, 관찰된 임상증상은 개체별로 기록하였다.

### 부검소견 및 장기 무게의 측정

모든 실험동물은 최종 부검일에 ethyl ether로 마취·방혈 후, 폐의 육안적인 병변의 유무를 관찰하였다. 이후 폐(lung)를 적출하여 무게를 기록하여 절대 중량(absolute lung weight)으로 산정하였다. 모든 실험동물은 사료 섭취에 따른 차이를 최소화하기 위하여 부검 전 18시간 이상 절식시켰으며, 개체별 체중 차이에 의한 장기중량의 변화를 최소화하기 위해 하기의 공식을 이용하여 폐의 상

대 중량(relative lung weight)을 계산하였다.

Relative lung weight (%)

$$= (\text{Absolute organ weight/body weight at sacrifice}) \times 100$$

### 조직표본의 제작 및 관찰

적절한 폐의 우측엽을 10% neutral buffered formalin (NBF)에 24시간 이상 고정하였으며, 통상적인 방법으로 ethanol 탈수를 거쳐 파라핀 포매를 실시하고, 3~4 μm의 연속 절편을 제작한 다음, Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 폐, 특히 기관지 주변과 폐포 벽에 형성된 병변의 조직·병리학적 변화를 관찰하였다. 또한 폐포 벽의 비후 및 육질화(sarcomatous changes) 정도를 평가하기 위해 폐포 내강이 폐 전체에 차지하는 percentage인 Area of Luminal Surface of Alveolar(ALSA)를 자동 조직분석장치(Analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 산출하였다.

### 혈중 총 백혈구의 계산

최종 희생일(Day 7)에 모든 실험동물의 복대정맥(Vena cava)에서 1 ml의 혈액을 채취한 후 일반적인 방법(Sodikoff, 1995)에 따라 Türk solution(100 ml의 증류수에 2~5 ml의 빙초산과 1% gentian violet 1 ml이 첨가된 용액)으로 염색한 후 혈구 계산판과 희석 피펫을 이용하여 총 백혈구 수를  $\times 10^3/\text{mm}^3$  단위로 계산하였다.

### 기관지세정액(BALF) 채취 및 관찰

최종 희생일(Day 7)에 모든 실험동물의 폐의 우측엽을 결찰한 후 절취하여 조직제작용으로 사용한 다음, 나머지 좌측엽에서 BALF를 채취하였다. 즉, 기관에 삽관하여, 0.5 ml의 DPBS(Dulbecco's phosphate buffered saline; Gibco BRL, NY, USA)을 주입하여 세척하였다. 세척한 기관지세정액은 3000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 침적된 침전물과 상층액이 1:1의 비율이 되도록 조절한 후, 일반적인 방법(Hatfield *et al.*, 1997)에 따라 슬라이드에

도말한 후 Giemsa 염색을 실시하고, 적혈구를 제외한 도말표본 1 mm<sup>2</sup>에 존재하는 총 세포 수를 계산하였다. 또한 100개의 세포 중 중성호성 백혈구, 산호성 백혈구, 임파구 및 유상피 세포가 차지하는 백분율을 계산·기록하였다.

### 통계처리

모든 수치는 평균 ± 표준편차로 기록하였으며, 대조군과 비교하여 유의성을 검정하였다. 유의성 검정은 Mann-Whitney Wilcoxon's Rank Sum(M-W) test로 실시하였으며, 임상증상, 폐의 육안적 소견 및 조직학적 병변의 등급은 not detected, slight, moderate, severe 및 very severe의 5가지 등급으로 구분하여 판정하였다. 모든 수치적 통계처리는 SPSS for Windows(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 이용하였다.

## 결 과

### 체중의 변화

DDE-10 군에서는 대조군에 비해 유의성있는(p<0.01) 체중의 감소가 노출 후 6일부터 인정되었으며, DDE-50 및 DDE-100 군에서는 각각 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.05 또는 p<0.01) 체중의 감소가 노출 후 1일부터 인정되었다(Table 2).

### 증체량의 변화

DDE-10, DDE-50 및 DDE-100 군에서는 각각 대조군에 비해 유의성있는(p<0.01) 증체량의 감소가 노출 후 1일부터 인정되었다(Table 2).

### 임상증상

p,p-DDE 노출과 관련된 임상증상은 운동실조, 탈수 및 식욕부진의 증상으로 일반적인 depress 소견이 인정되었다(Table 3). 대조군의 경우에는 경미한(1+ degree) 운동실조 및 식욕부진이 1례 관찰되었을 뿐 80%의 실험동

**Table 3.** Clinical signs of ICR mice after exposure of p,p-DDE (group summary)

Group <sup>1)</sup>	Control	DDE-10	DDE-50	DDE-100
No. of observation	5	5	5	5
Normal	4	1	0	0
% <sup>2)</sup>	80	20	0	0
Ataxia	1	4	5	5
%	20	80	100	100
Severity <sup>3)</sup>	1+	2+	3+	4+
Dehydration	0	4	5	5
%	0	80	100	100
Severity	0+	3+	3+	4+
Anorexia	1	4	5	5
%	20	80	100	100
Severity	1+	2+	4+	4+

1) Group ID was listed in Table 1; 2) Percentage vs total animal number of observation; 3) Degrees of severity, 0+ : Not detected, 1+ : Slight degrees, 2+ : Moderate degrees, 3+ : Severe degrees, 4+ : Very severe degrees.

물들은 정상적인 소견을 나타내었으나, DDE-10 군에서는 임상증상을 나타내지 않는 동물은 1례 즉, 20%만 인정되었고, 중등도(2+ degree) 또는 심한(3+ degree) 정도의 운동실조, 탈수 및 식욕부진을 나타내는 실험동물이 각각 80%로 관찰되었다. 또한 DDE-50 및 DDE-100 군에서는 각각 3+ 또는 4+ 정도의 운동실조, 탈수 및 식욕부진 증상이 100%의 실험동물에서 인정되었다(Table 3).

### 폐의 육안적 병변

p,p-DDE 노출과 관련된 폐의 육안적 병변은 충혈, 출혈, 삼출물 및 육질화의 증상으로 일반적인 폐렴의 소견이 인정되었다(Table 4). 대조군의 경우에는 경미한(1+ degree) 충혈과 육질화 소견이 1례 관찰되었을 뿐 80%의 실험동물들은 정상적인 소견을 나타내었다(Table 4). 그러나, DDE-10 군에서는 육안적 병변을 나타내지 않는 동물은 1례 즉, 20%만 인정되었고, 1+에서 3+ 정도의 충혈, 출혈, 삼출물 및 육질화 소견을 나타내는 실험동물이 각각 80, 40, 80 및 60%로 관찰되었다(Table 4). 한

**Table 2.** Changes of body weight and gains after expose to p,p-DDE (mean ± S. D., g)

Group ID <sup>1)</sup>	Control	DDE-10	DDE-50	DDE-100
Day -1	36.26 ± 2.55	35.66 ± 3.07	36.98 ± 2.37	35.40 ± 2.93
Day 0 <sup>2)</sup>	33.54 ± 2.72	33.16 ± 3.50	33.62 ± 2.86	31.84 ± 3.29
Day 1	31.08 ± 1.00	28.74 ± 5.18	28.76 ± 2.01**	26.74 ± 3.46**
Day 6	37.42 ± 3.29	29.20 ± 4.45**	26.50 ± 2.37*	23.12 ± 2.03*
Day 7 <sup>3)</sup>	34.92 ± 3.53	26.76 ± 3.79*	24.98 ± 2.46*	21.90 ± 1.85*
Gains <sup>4)</sup>	1.38 ± 1.26	-6.40 ± 5.30*	-8.64 ± 1.78*	-9.94 ± 1.94*

Day, days after expose of test materials; 1) Group ID was listed in Table 2; 2) Day at expose of test materials after fasting; 3) At sacrifice after fasting; 4) Body weight gains during Day 0 to Day 7; \* p<0.01 compared to that of control by M-W test; \*\* p<0.05 compared to that of control by M-W test.

**Table 4.** Gross findings of lung of ICR mice after exposure of p,p-DDE (group summary)

Group <sup>1)</sup>	Control	DDE-10	DDE-50	DDE-100
No. of observation	5	5	5	5
Normal	4	1	0	0
% <sup>2)</sup>	80	20	0	0
Congestion	1	4	5	5
%	20	80	100	100
Severity <sup>3)</sup>	1+	2+	2+	4+
Hemorrhage	0	2	4	5
%	0	40	80	100
Severity	0+	2+	3+	4+
Exudate	0	4	5	5
%	0	80	100	100
Severity	0+	3+	3+	4+
Sarcomatous changes	1	3	4	5
%	20	60	80	100
Severity	1+	1+	2+	4+

1) Group ID was listed in Table 1; 2) Percentage vs total animal number of observation; 3) Degrees of severity, 0+ : Not detected, 1+ : Slight degrees, 2+ : Moderate degrees, 3+ : Severe degrees, 4+ : Very severe degrees.

**Table 5.** Changes of lung weight of ICR mice after exposure of p,p-DDE (Mean  $\pm$  S.D., g or %)

Group <sup>1)</sup>	Absolute weight (g)	Relative weight (% <sup>2)</sup>
Control	0.202 $\pm$ 0.017	0.597 $\pm$ 0.107
DDE-10	0.272 $\pm$ 0.027*	1.016 $\pm$ 1.027*
DDE-50	0.296 $\pm$ 0.019	1.189 $\pm$ 0.102*
DDE-100	0.313 $\pm$ 0.011	1.437 $\pm$ 0.135*

1) Group ID was listed in Table 1; 2) Relative lung weight (%) = (Absolute organ weight/body weight at sacrifice)  $\times$  100; \*  $p < 0.01$  compared to that of control by M-W test.

편 DDE-50 및 DDE-100 군에서는 각각 2+ ~ 4+ 정도의 출혈, 출혈, 삼출물 및 육질화 소견이 80% 또는 이 100%의 실험동물에서 인정되었다(Table 4).

### 폐 중량의 변화

DDE-10 군에서는 대조군에 비해 유의성있는( $p < 0.01$ ) 폐 절대 중량치의 증가가 인정되었고, DDE-50 및 DDE-100 군에서도 대조군에 비해 유의성있는( $p < 0.01$ ) 폐 절대 중량치의 증가가 인정되었다(Table 5). 또한 폐의 상대 중량치의 경우에도, DDE-10, DDE-50 및 DDE-100 군에서는 각각 대조군에 비해 유의성있는( $p < 0.01$ ) 폐 상대 중량치의 증가가 인정되었다(Table 5).

### 폐의 조직학적 소견

p,p-DDE 노출과 관련된 폐의 조직학적 병변은 염증세포의 침윤, 출혈, 폐포강내 삼출물의 존재 및 폐포 벽의

**Table 6.** Histological findings of lung of ICR mice after exposure of p,p-DDE (group summary)

Group <sup>1)</sup>	Control	DDE-10	DDE-50	DDE-100
No. of observation	5	5	5	5
Normal	4	1	0	0
% <sup>2)</sup>	80	20	0	0
Infiltration I.C. <sup>3)</sup>	1	3	5	5
%	20	60	100	100
Severity <sup>4)</sup>	1+	2+	3+	4+
Hemorrhage	1	2	4	5
%	20	40	80	100
Severity	1+	1+	4+	4+
Exudate in L.S. <sup>5)</sup>	0	3	5	5
%	0	60	100	100
Severity	0+	2+	2+	4+
Thickening of A.W. <sup>6)</sup>	0	3	3	5
%	0	60	60	100
Severity	0+	3+	3+	4+

1) Group ID was listed in Table 1; 2) Percentage vs total animal number of observation; 3) I.C., inflammatory cells; 4) Degrees of severity, 0+ : Not detected, 1+ : Slight degrees, 2+ : Moderate degrees, 3+ : Severe degrees, 4+ : Very severe degrees; 4) L.S., luminal surface; 5) A.W., alveolus wall.

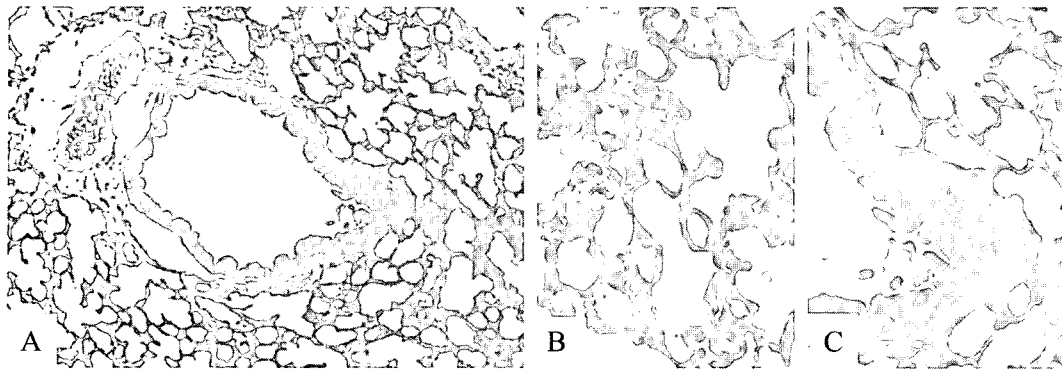
비후 등의 증상으로 전형적인 알레르기성 폐렴 증상을 나타내었다(Table 6; Fig. 1~4). 대조군의 경우에는 경미한(1+ degree) 염증세포의 침윤과 출혈소견이 각각 1례 관찰되었을 뿐 80%의 실험동물들은 정상적인 소견을 나타내었다(Table 6; Fig. 1). 그러나, DDE-10 군에서는 조직병리학적 병변을 나타내지 않는 동물은 1례 즉, 20%만 인정되었고, 1+ ~ 3+ 정도의 염증세포의 침윤, 출혈, 폐포강내 삼출물의 존재 및 폐포 벽의 비후 소견을 나타내는 실험동물이 각각 40 또는 60%로 관찰되었다(Table 6; Fig. 2). 또한 DDE-50 군에서는 2+ ~ 4+ 정도의 염증세포의 침윤, 출혈, 폐포강내 삼출물의 존재 및 폐포 벽의 비후 소견이 각각 100, 80, 100 및 60%의 실험동물에서 인정되었고(Table 6; Fig. 3), DDE-100 군에서는 4+ 정도의 염증세포의 침윤, 출혈, 폐포강 내 삼출물의 존재 및 폐포 벽의 비후 소견이 각각 100%의 실험동물에서 인정되었다(Table 6; Fig. 4).

### ALSA의 변화

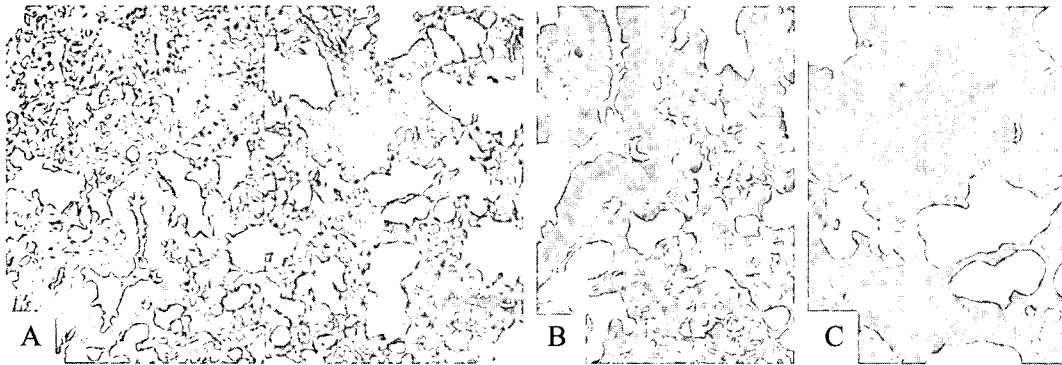
p,p-DDE에 노출시킨 모든 실험군에서 대조군에 비해 유의성있는( $p < 0.01$ ) ALSA의 증가가 인정되었다(Fig. 5).

### 혈중 백혈구 총수의 변화

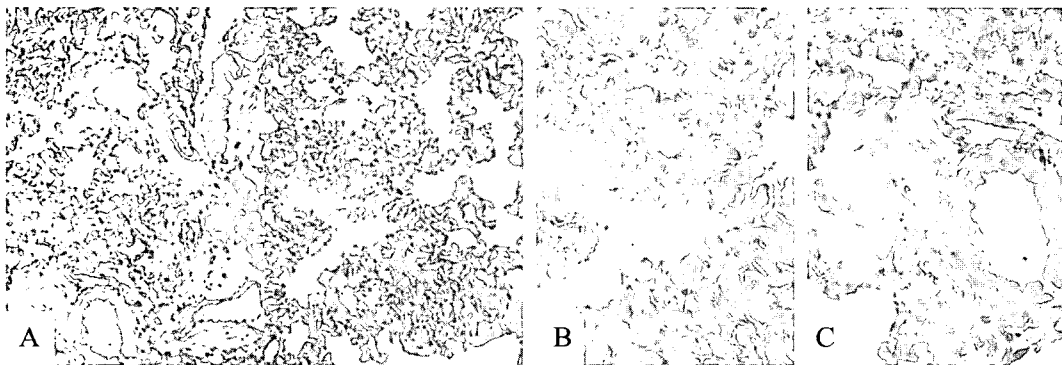
1 mg/ml의 p,p-DDE에 노출시킨 DDE-10 군에서는 대조군에 비해 유의성있는( $p < 0.01$ ) 혈중 백혈구 총수의 증



**Fig. 1.** Histological profiles of lung of control group. A, low magnification ( $\times 28$ ); B, high magnification of alveolus regions ( $\times 140$ ); C, high magnification of bronchus ( $\times 140$ ).



**Fig. 2.** Histological profiles of lung of DDE-10 group. A, low magnification ( $\times 28$ ); B, high magnification of bronchus ( $\times 140$ ); C, high magnification of alveolus regions ( $\times 140$ ).



**Fig. 3.** Histological profiles of lung of DDE-50 group. A, low magnification ( $\times 28$ ); B, high magnification of alveolus regions ( $\times 140$ ); C, high magnification of bronchus ( $\times 140$ ).

가가 인정되었으며, 5 및 10 mg/ml의 p,p-DDE에 노출시킨 DDE-50 및 DDE-100 군에서도 각각 대조군에 비해 유의성 있는( $p < 0.01$ ) 혈중 백혈구 총수의 증가가 인정되었다(Table 7).

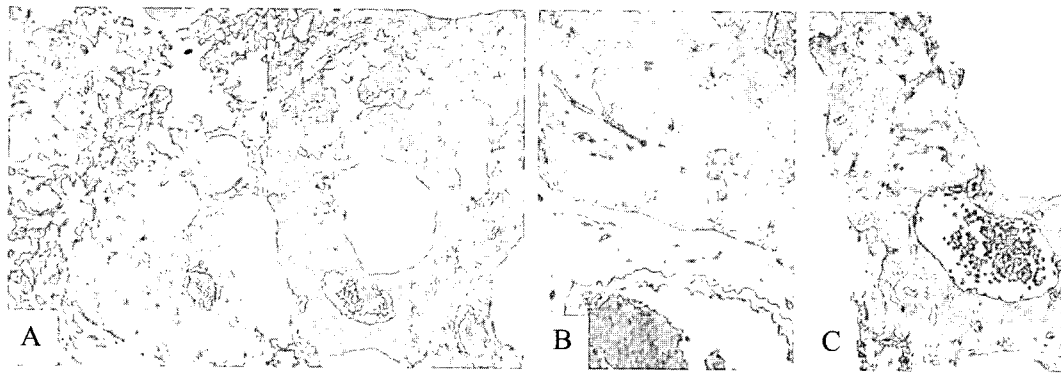
#### BALF 중 세포 수의 변화

1 mg/ml의 p,p-DDE에 노출시킨 DDE-10 군에서 대조군

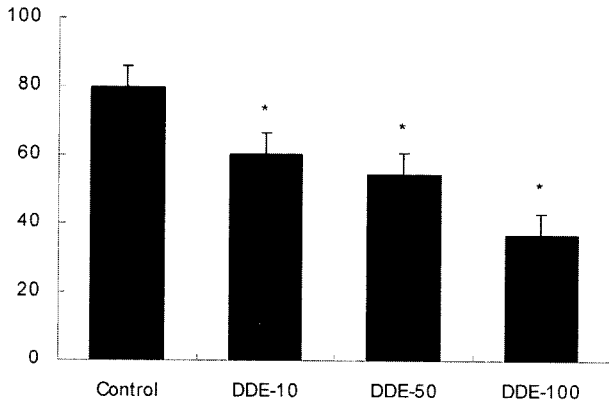
에 비해 유의성 있는( $p < 0.01$ ) BALF 중 세포 총수의 증가가 인정되었으며, 5 및 10 mg/ml의 p,p-DDE에 노출시킨 DDE-50 및 DDE-100 군에서도 각각 대조군에 비해 유의성 있는( $p < 0.01$ ) 세포 총수의 증가가 인정되었다(Table 7).

#### BALF 중 분별 계산치의 변화

p,p-DDE에 노출시킨 모든 실험군에서는 대조군에 비해



**Fig. 4.** Histological profiles of lung of DDE-100 group. A, low magnification (×28); B, high magnification of alveolus regions (×140); C, high magnification of bronchus (×140).



**Fig. 5.** Changes of ALSA(area percentage of luminal surface of alveoli) of lung after exposure to p,p-DDE (mean ± S.D., %). \* p<0.01 compared to that of control by M-W test.

유의성있는(p<0.01 또는 p<0.05) 중성호성 백혈구, 산호성 백혈구 및 임파구의 증가가 인정되었으며, 유의성있는(p<0.01) 유상피 세포 비율의 감소가 인정되었다(Table 7).

### 고 찰

일반적으로 화학물질 등 이물질이 폐로 오염될 경우, 다

핵거세포의 출현 또는 호산구의 출현을 주요 증상으로 하는 알레르기성 폐렴이 유발된다. 이들 알레르기성 폐렴시 폐에서는 출혈, 충혈 및 폐포벽의 비후와 같은 일반적인 증상 이외에 육질화에 따른 폐 무게의 증가가 관찰된다 (Carlton and McGavin, 1995). 또한 Lee *et al.*(2002)은 polymeric hexamethylene diisocyanate aerosol에 노출시킨 마우스에서 폐 중량 및 BALF 내 protein 함량 증가가 관찰된다고 보고하였으며, 용접 가스에 노출될 경우에는 중성호성 백혈구의 증가를 주요 특징으로 하는 폐렴 소견이 초래된다고 알려져 있다(Antonini *et al.*, 1996). 이외에도 hair spray에 노출된 rat에서는 호흡기의 이상이 초래되며, BALF 내의 세포 증가가 초래된다고 알려져 있고(Pages *et al.*, 1986), fluorocarbene-lipid aerosol에 노출될 경우에는 현저한 폐포 내강의 감소가 초래되어 실험동물에서 산소결핍 증상이 관찰되는 것으로 알려져 있는 등(Fagan *et al.*, 1977), 화학물질에 직접 또는 간접적으로 노출될 경우 현저한 알레르기성 폐렴이 유발되는 것으로 알려져 있다(Fagan *et al.*, 1977; Pages *et al.*, 1986; Carlton and McGavin, 1995; Antonini *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 2002). 본 연구의 결과에서도 p,p-DDE에 노출된 마우스의 폐에서는 현저한 충혈, 출혈 및

**Table 7.** Changes of blood WBC and BALF cells in the ICR mice after exposure of p,p-DDE (Mean ± S.D.)

Group <sup>1)</sup>	Control	DDE-10	DDE-50	DDE-100
Total WBC cells <sup>2)</sup>	8.40 ± 1.14	16.60 ± 2.70*	20.80 ± 1.92*	23.80 ± 3.63*
Total BALF cells <sup>3)</sup>	8.20 ± 1.30	16.40 ± 1.34*	21.00 ± 1.58*	24.80 ± 2.39*
Differential counts among 100 BALF cells (%)				
Neutrophil	2.60 ± 1.82	11.60 ± 2.41*	16.60 ± 3.21*	19.40 ± 3.44*
Eosinophil	0.80 ± 0.84	3.20 ± 1.10**	7.80 ± 1.30*	9.40 ± 1.14*
Lymphocyte	8.80 ± 2.28	14.40 ± 2.19**	14.00 ± 1.58*	14.60 ± 2.88**
Epitheloid	87.80 ± 3.56	70.80 ± 3.63*	61.60 ± 4.67*	56.60 ± 3.78*

1) Group ID was listed in Table 1; 2) Values are ×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; 3) Values are /1 mm<sup>2</sup>; \* p<0.01 compared to that of control by M-W test; \*\* p<0.05 compared to that of control by M-W test.

삼출물이 관찰되었으며, 심한 폐의 육질화 소견이 인정되었고, 그 정도는 대조군에 비해 현저히 증가되어 용량 의존성으로 관찰되었다. 또한 조직학적으로 p,p-DDE 노출군에서는 기관지·폐포 주위 염증세포 침윤, 출혈, 폐포강 내 삼출물, 및 폐포벽의 비후 등 전형적인 알레르기성 폐렴소견이 인정되었고, 그 정도는 대조군에 비해 용량 의존성으로 증가되었다. 일정 면적에서 폐포강이 차지하는 면적 비율인 ALSA(Area of luminal surface of alveoli) 역시 p,p-DDE 군에서 대조군에 비해 용량 의존성으로 유의성있게 감소되었다. 이러한 ALSA의 감소 및 폐포벽의 비후 등은 여러 가지 세균에 의한 폐렴 증상에서와 유사하였다(Ku *et al.*, 2002a~d). 따라서 이전의 보고들(Fagan *et al.*, 1977; Pages *et al.*, 1986; Carlton and McGavin, 1995; Antonini *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 2002)과 유사하게 p,p-DDE 역시 알레르기성 폐렴의 원인으로 작용할 것으로 생각되며, 과량 노출시 매우 심각한 문제를 초래할 수도 있을 것으로 생각된다.

한편 본 실험의 결과, 대조군을 포함한 전 실험군에서 노출 1일 후 노출전에 비해 현저한 체중감소가 초래된 점은 노출에 따른 스트레스 및 절식에 따른 반응으로 생각되나, 대조군의 경우, 노출 1일 이후 다시 정상적인 체중 증가를 나타내었으나, p,p-DDE 노출군에서는 대조군에 비해 유의성 있는 체중의 감소가 용량의존성으로 노출 1일 후부터 관찰되었으며, 전 실험기간(7일) 동안의 증체량 역시 대조군에 비해 유의성 있는 감소가 p,p-DDE 노출군에서 용량 의존성으로 관찰되었다. 이는 p,p-DDE 노출군에서 인정된 운동실조, 탈수 및 식욕부진 등의 depress 소견에 따른 대상반응의 결과로 체중이 감소된 것으로 생각되며, 역시 p,p-DDE의 노출에 의한 반응으로 생각된다. 또한 p,p-DDE 노출군에서 관찰된 절대 및 상대 폐 중량치 유의성 있는 증가 역시 육안적 및 조직학적 소견 결과 염증세포의 침윤과 폐포 벽의 비후에 따른 육질화의 결과 폐의 무게가 증가된 것으로 생각되며, 역시 p,p-DDE의 노출에 의해 유발된 결과로 생각된다.

유기인계 물질에 노출되면, 임파구의 활성 감소를 특징으로 하는 면역세포의 감소가 관찰되는 것으로 알려져 있으며(Grasman and Fox, 2001; Belles-Iseles *et al.*, 2002), 임파구의 총수는 현저히 증가되는 것으로 알려져 있다(Vine *et al.*, 2001). 따라서 유기염소계 물질들은 면역독성을 유발시키는 것으로 볼 수 있다. 본 실험의 결과에서도 현저한 혈중 백혈구 총수의 증가가 초래되어 이전의 보고들(Grasman and Fox, 2001; Vine *et al.*, 2001; Belles-Iseles *et al.*, 2002)과 유사하게 관찰되었다. 본 실험에서는 분별 계산을 실시하지 않아 어느 종류의 백혈구가 혈중에서 증가되었는지는 알 수 없으나, 임파구의

증가에 따른 총 백혈구 수의 증가로 생각된다. 그러나, Lin *et al.*(2003)은 호산구의 수와 폐의 기능이 매우 밀접한 관련이 있다고 보고하는 등, 호산구의 수적변화와 폐의 이상증상이 매우 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있고, 호산구성 기관지염(Ayik *et al.*, 2003)과 천식(Nagata and Saito, 2003; Cate *et al.*, 2003) 등 알레르기성 질환시 혈중 호산구의 증가가 초래된다는 보고와 본 실험의 조직학적 및 육안적 병변의 결과 p,p-DDE 노출시 현저한 알레르기성 폐렴이 유발된 점으로 미루어 보아 호산구 역시 증가될 수 있으므로 정확한 기전을 알기 위해서는 좀 더 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

기관지세정액(BALF) 내의 세포의 수적 변화는 천식과 같은 알레르기성 질환을 평가하는데 있어서 매우 중요한 지표가 된다(Sodikoff, 1995; Wan *et al.*, 2003). Wan *et al.*(2003)은 천식을 유발시킨 마우스의 BALF 내에서 현저한 총 세포 수의 증가가 관찰된다고 하였으며, 이러한 세포의 증가는 폐렴 환자에서 인정된다(Dennesen *et al.*, 2003). 또한 천식이 있는 환자의 BALF 내에서 산호성 및 중성호성 백혈구의 현저한 증가가 초래되며(Najafi *et al.*, 2003), 화산재를 흡입한 경우에도 이와 유사하게 BALF 내에서 세포의 총수가 증가되고(Lam *et al.*, 2002), 4-Vinylphenol에 노출될 경우에도 현저한 BALF 내의 세포 수 증가가 관찰된다(Carlson *et al.*, 2002). 본 연구에서도 이전의 보고들과 유사하게 BALF 내의 세포 총수의 증가가 용량 의존성으로 관찰되었으며, 또한 대조군에 비해 유의성 있는 BALF 내 호중구, 호산구 및 임파구 비율 증가가 용량 의존성으로 인정되었다. 이는 p,p-DDE에 의해 폐 기능의 심각한 이상이 초래될 수 있다는 증거를 제시해주는 결과로 생각되며, 호산구의 증가가 초래된 점으로 보아 알레르기성 폐렴이 초래되는 것을 확인 시켜주는 결과로 생각된다.

결론적으로 p,p-DDE를 함유한 음수의 오염 또는 폐에 직접적으로 노출될 경우 매우 심각한 알레르기성 폐렴을 주요 증상으로 하는 이상 증상이 초래될 것으로 생각된다. 따라서 p,p-DDE의 생산 및 축적을 방지하기 위한 규제 노력이 심각히 논의되어야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

환경호르몬 중 유기염소계 농약인 DDT의 대사체의 일종으로 주위환경에서 가장 흔히 발견되는 p,p-DDE가 함유된 음수의 오염 또는 노출시 폐의 조직학적 변화를 관찰하기 위하여, ICR 마우스에 1, 5, 10 mg/ml의 p,p-DDE를 함유한 증류수를 분무하여 노출시킨 후 실험동물의 체중, 폐의 무게, 임상증상, 폐의 조직상, 혈중 총 백혈



구 수 및 기관지·폐포 세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 내에 존재하는 세포의 총 수와 이들의 분별 카운트를 실시하여, 동일한 양의 증류수를 동일한 방법으로 노출시킨 대조군과 비교·관찰하였다. 본 실험의 결과, p,p-DDE 노출군에서는 대조군에 비해 유의성 있는 체중의 감소가 용량의존성으로 노출 1일 후부터 관찰되었으며, 전 실험기간(7일) 동안의 증체량 역시 대조군에 비해 유의성 있는 감소가 p,p-DDE 노출군에서 용량 의존성으로 관찰되었다. 모든 p,p-DDE 노출군에서는 일반적인 depress 소견이 용량 의존성으로 관찰되었으며, 폐의 중량 역시 대조군에 비해 유의성 있는 증가가 p,p-DDE 노출군에서 용량의존성으로 관찰되었다. 이와 함께 폐에서는 현저한 충혈, 출혈 및 삼출물 이 관찰되었으며, 심한 폐의 육질화 소견이 p,p-DDE 노출군에서 인정되었고, 그 정도는 대조군에 비해 현저히 증가되어 용량 의존성으로 관찰되었다. 또한 조직학적으로 p,p-DDE 노출군에서는 기관지·폐포 주위 염증세포 침윤, 출혈, 폐포 강내 삼출물, 및 폐포벽의 비후 등 전형적인 알레르기성 폐렴소견이 인정되었고, 그 정도는 대조군에 비해 용량 의존성으로 증가되었다. 일정 면적에서 폐포강이 차지하는 면적 비율인 ALSA 역시 p,p-DDE 군에서 대조군에 비해 용량 의존성으로 유의성 있게 감소되었다. 이외에도 p,p-DDE 노출군에서 대조군에 비해 유의성 있는 혈중 총 백혈구수 및 BALF 내의 세포 총 수의 증가가 용량 의존성으로 관찰되었으며, 또한 대조군에 비해 유의성 있는 BALF 내 호중구, 호산구 및 임파구 비율 증가가 p,p-DDE 노출군에서 용량 의존성으로 인정되었다. 따라서 p,p-DDE를 함유한 음수의 오염 또는 폐에 직접적으로 노출될 경우 매우 심각한 알레르기성 폐렴이 초래될 것으로 생각되며, 이러한 공중보건상의 문제를 극복하기 위한 규제 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

이 논문은 2003년도 대구한의대학교 기린연구비 지원에 의한 것임(This research was supported by a grant from Daegu Haany University Ky-lin Fund, 2003).

## 참고문헌

- Antonini, J.M., Krishna Murthy, G.G., Rogers, R.A., Albert, R., Ulrich, G.D. and Brain, J.D. (1996): Pneumotoxicity and pulmonary clearance of different welding fumes after intratracheal instillation in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**, 188-199.
- Ayik, S.O., Basoglu, O.K., Erdinc, M., Bor, S., Veral, A. and Bilgen, C. (2003): Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir. Med.*, **97**, 695-701.
- Belles-Isles, M., Ayotte, P., Dewailly, E., Weber, J.P. and Roy, R. (2002): Cord blood lymphocyte functions in newborns from a remote maritime population exposed to organochlorines and methylmercury. *J. Toxicol. Environ. Health. A.*, **65**, 165-182.
- Burkhart, K.K., Britt, A., Petrini, G., O'Donnell, S. and Donovan, J.W. (1996): Pulmonary toxicity following exposure to an aerosolized leather protector. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **34**, 21-24.
- Carlson, G.P., Ullman, M., Mantick, N.A. and Snyder, P.W. (2002): 4-Vinylphenol-induced pneumotoxicity and hepatotoxicity in mice. *Toxicol. Pathol.*, **30**, 565-569.
- Carlton, W.W. and McGavin M.D. (1995): Thomson's special veterinary pathology. Mosby, St. Louis, pp. 1-654.
- Cates, E.C., Gajewska, B.U., Goncharova, S., Alvarez, D., Fattouh, R., Coyle, A.J., Gutierrez-Ramos, J.C. and Jordana, M. (2003): Effect of GM-CSF on immune, inflammatory, and clinical responses to ragweed in a novel mouse model of mucosal sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 1076-1086.
- Chu, S., Covaci, A., Jacobs, W., Haraguchi, K. and Schepens, P. (2003): Distribution of methyl sulfone metabolites of polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE in human tissues. *Environ. Health Perspect.*, **111**, 1222-1227.
- Dennesen, P., Veerman, E., van Nieuw Amerongen, A., Jacobs, J., Kessels, A., van der Keybus, P., Ramsay, G. and van der Ven, A. (2003): High levels of sulfated mucins in bronchoalveolar lavage fluid of ICU patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.*, **29**, 715-719.
- Elmore, A.R. (2003): Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int. J. Toxicol.*, **22**, 37-102.
- Ewsome, W.H. and Andrews, P. (1993): Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyl congeners in commercial fish from the Great Lakes. *JAOAC. Int.*, **76**, 707-710.
- Fagan, D.G., Forrest, J.B., Enhorning, G., Lamprey, M. and Guy, J. (1997): Acute pulmonary toxicity of a commercial fluorocarbon-lipid aerosol. *Histopathology*, **1**, 209-223.
- Grasman, K.A. and Fox, G.A. (2001): Associations between altered immune function and organochlorine contamination in young Caspian terns (*Sterna caspia*) from Lake Huron, 1997-1999. *Ecotoxicology*, **10**, 101-114.
- Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L. and Ostby, J. (1999): Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymide, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health*, **15**, 94-118.
- Hatfield, C.A., Brashler, J.R., Winterrowd, G.E., Bell, F.P.,

- Griffin, R.L., Fidler, S.F., Kolbasa, K.P., Mobley, J.L., Richards, I.M. and Chin, J.E. (1997): Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice have normal antibody responses, but impaired leukocyte recruitment. *Am. J. Physiol.*, **273**, L513-L523.
- Jan, J. and Ceme, K. (1993): Distribution of some organochlorine compounds (PCB, CBz, and DDE) in beeswax and honey. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **51**, 640-646.
- Kamarianos, A., Karamanlis, X., Theodosiadou, E., Goulas, P. and Smokovitis, A. (2003): The presence of environmental pollutants in the semen of farm animals (bull, ram, goat, and boar). *Reprod. Toxicol.*, **17**, 439-445.
- Karf, H. and Lehmann, I. (1993): Organochlorine residues in the edible part of eels of different origins. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, **197**, 385-388.
- KORDI (2002): Pollution reducing strategy for the coastal yellow sea. KORDI 2002 Annual Report.
- Krieger, N., Wolff, M.S., Hiatt, R.A., Rivera, M., Vogelmann, J. and Orentreich, N. (1994): Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**, 589-599.
- Ku, S.K., Lee, H.S. and Kim, J.D. (2002a): Investigation of *in vivo* efficacy of Rifaximin against *Klebsiella pneumoniae* respiratory infection. A histological perspective. *J. Basic Sci. Res.*, **6**, 31-41.
- Ku, S.K., Lee, H.S. and Kim, J.D. (2002b): Investigation of *in vivo* efficacy of Ciprofloxacin against *Klebsiella pneumoniae* respiratory infection. A histological perspective. *J. Basic Sci. Res.*, **6**, 43-54.
- Ku, S.K., Lee, H.S., Kim, J.D., Choi, H.Y. and Lee, J.H. (2002c): Investigation of *in vivo* efficacy of Rifaximin against *Streptococcus pneumoniae* respiratory infection. A histological perspective. *J. Basic Sci.*, **6**, 45-54.
- Ku, S.K., Lee, H.S., Kim, J.D., Choi, H.Y. and Lee, J.H. (2002d): Investigation of *in vivo* efficacy of Ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* respiratory infection. A histological perspective. *J. Basic Sci.*, **6**, 55-65.
- Lam, C.W., James, J.T., Latch, J.N., Hamilton, R.F. Jr. and Holian, A. (2002): Pulmonary toxicity of simulated lunar and Martian dusts in mice: II. Biomarkers of acute responses after intratracheal instillation. *Inhal. Toxicol.*, **14**, 917-928.
- Leavens, T.L., Sparrow, B.R. and Devito, M.J. (2002): Lack of antiandrogenic effects in adult male rats following acute exposure to 2,2-bis(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene (p,p'-DDE). *Toxicology*, **174**, 69-78.
- Lee, C.T., Friedman, M., Poovey, H.G., le S.R., Rando, R.J. and Hoyle, G.W. (2003): Pulmonary toxicity of polymeric hexamethylene diisocyanate aerosols in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **188**, 154-164.
- Lin, Y.C., Lu, C.C., Shen, C.Y., Lei, H.Y., Guo, Y.L. and Su, H.J. (2003): Roles of genotypes of beta2-adrenergic receptor in the relationship between eosinophil counts and lung function in Taiwanese adolescents. *J. Asthma*, **40**, 265-272.
- Louie, P.K. and Sin, D.W. (2003): A preliminary investigation of persistent organic pollutants in ambient air in Hong Kong. *Chemosphere*, **52**, 1397-1403.
- Mason, C.F. and Macdonald, S.M. (1993): Impact of organochlorine pesticide residues and PCBs on otters (*Lutra lutra*): a study from western Britain. *Sci. Total Environ.*, **138**, 127-145.
- Mills, L.J., Gutjahr-Gobell, R.E., Haebler, R.A., Borsay Horowitz, D.J., Jayaraman, S., Pruell, R.J., McKinney, R.A., Gardner, G.R. and Zaroogian, G.E. (2001): Effects of estrogenic (o,p'-DDT: octylphenol) and anti-androgenic (p,p'-DDE) chemicals on indicators of endocrine status in juvenile male summer flounder (*Paralichthys dentatus*). *Aquat. Toxicol.*, **52**, 157-176.
- Nagata, M. and Saito, K. (2003): The roles of cysteinyl leukotrienes in eosinophilic inflammation of asthmatic airways. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **131**, 7-10.
- Najafi, N., Demanet, C., Dab, I., De Waele, M. and Malfroot, A. (2003): Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.*, **35**, 302-308.
- Pages, G., Bouley, G., Dubreuil, A., Ameille, J. and Guillon, F. (1986): Effect of inhalation of hair spray on the rat respiratory system. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, **22**, 9-14.
- Ritchie, J.M., Vial, S.L., Fuortes, L.J., Guo, H., Reedy, V.E. and Smith, E.M. (2003): Organochlorines and risk of prostate cancer. *J. Occup. Environ. Med.*, **45**, 692-702.
- Sodikoff, C.H. (1995): Laboratory profiles of small animal diseases. A guide to laboratory diagnosis (2nd ed), Mosby-Year Book Inc., St. Louis. pp. 1-435.
- Testud, F., Gabrielle, L., Paquin, M.L. and Descotes, J. (1998): Acute alveolitis after using a waterproofing aerosol: apropos of 2 cases. *Rev. Med. Interne.*, **19**, 262-264.
- Thibaut, G., Wylomanski, J.L. and Laroche, D. (1983): Pulmonary intoxication by accidental inhalation of a household aerosol water repellent. *Toxicol. Eur. Res.*, **5**, 81-84.
- Vine, M.F., Stein, L., Weigle, K., Schroeder, J., Degnan, D., Tse, C.K. and Backer, L. (2001): Plasma 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) levels and immune response. *Am. J. Epidemiol.*, **153**, 53-63.
- Wan, H., Zhou, M., Xu, Q., Huang, S. and Deng, W. (2003): The role of CTLA4-Ig in a mouse model against allergic asthma. *Chin. Med. J. (Engl.)*, **116**, 462-464.
- Weistrand, C. and Noren K. (1997): Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human tissues. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 644-649.
- Wyde, M.E., Bartolucci, E., Ueda, A., Zhang, H., Yan, B., Negishi, M. and You, L. (2003): The Environmental Pollutant 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene induces rat hepatic cytochrome P450 2B and 3A expression through the constitutive androstane receptor and pregnane X receptor. *Mol. Pharmacol.*, **64**, 474-481.
- Zhang, Z.L., Hong, H.S., Zhou, J.L., Huang, J. and Yu, G. (2003): Fate and assessment of persistent organic pollutants in water and sediment from Minjiang River Estuary, Southeast China. *Chemosphere*, **52**, 1423-1430.