

n-Hexane 및 Benzene이 백서 경골신경에 미치는 영향

근로복지공사 중앙병원* 및 연세대학교 의과대학 예방의학교실**

이 영 수* · 노 재 훈** · 문 영 한**

= Abstract =

Effects of n-Hexane and Benzene on Tibial Nerve for Rats

Young Soo Lee

Department of Health Managment, Central Hospital, Korea Labour Welfare Corporation

Jaehoon Roh and Young Hahn Moon

Department of Preventive Medicine & Public Health, Yonsei University, College of Medicine

n-Hexane and benzene are organic compounds which have been widely used as industrial solvents. However, they are also increasingly recognized as important pollutants in working environment.

The purpose of this study is to analyze neurotoxicity of benzene and n-hexane. In this study, tibial nerve of Sprague-Dawley rats were observed after exposing them to two different concentrations of these compounds (6000 ppm of n-hexane and 2000 ppm of benzene) which were known to be the levels to cause subacute toxicity for the three different periods; two weeks, four weeks, and six weeks.

The following results were obtained from the analysis of variance, Duncan's multiple comparison test, and regression analysis:

- 1) Myelin sheath thickness of nerve fiber for two n-hexane exposed groups (four weeks and six weeks) were both reduced compared with the control group and the benzene exposed group.
- 2) There were positive relationships between nerve fiber diameter and myelin sheath thickness for both exposed and control groups.
- 3) There was no significant difference in myelin sheath thickness from equal diameter nerve fibers between benzene exposed group and control group, but the greater number of thin myelin sheath were observed for n-hexane exposed group compared with control group.

Thus, it is concluded that n-hexane tends to reduce the rate of growth of nerve fiber more than the benzene and control group.

While these results shed light on understanding the effects of benzene and n-hexane, the duration of exposure was not long enough to apply these results to real working environments. In addition, to further understand the mechanisms of nerve degeneration caused by organic solvents, both epidemiological and biochemical studies should accompany by this kind of study.

I. 서 론

산업의 발달과 제조업체의 증가로 여러가지 유기용

제를 많이 사용하게 되었다. 유기화합물로서 공업용 용제로 사용되고 있는 벤젠과 노말헥산은 작업환경의 오염물질로서 중요시 되며 인체에 대한 독성이 문제 되어 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다.

벤젠의 조혈기 독성에는 백혈구 감소증을 포함하여 재생불량성 빈혈(Deichman 등, 1962; Rozman 등, 1968; Green 등, 1981)과 백혈병 유발(Vigliani와 Saito, 1964; Aksoy 등, 1971; Aksoy 등, 1972; Aksoy 등, 1974), 그리고 벤젠취급 근로자에게서 염색체 이상을 초래한 보고(Tough와 Brown, 1965; Forni 등, 1971; Watanabe 등, 1980)가 있다.

벤젠에 대한 신경독성 유발의 가능성과 이의 관계를 규명하고자 많은 연구가 시도되고 있다. 벤젠에 의한 신경계 증상은 현기증, 망상(delusion), 최면, 운동실조(ataxia) 등이 나타나며(Malcolm, 1968; Le-wiss와 Petterson, 1974), 고농도의 급성 중독때에는 중추신경계를 억압하여 의식상실(coma)에 빠져 사망에 이른다고 하였다(Snyder와 Kocsis, 1975). 또한 장기간 벤젠에 노출되었던 작업자에서 사지 근육의 약화를 보이는 다발성 신경염이 나타난다고 하였다(Beaulieu와 Bruhl, 1922; Truhaut, 1967; Abbritti 등, 1976).

노말렉산의 신경독성에 관하여, 노말렉산이 함유된 접착제에 노출된 신발제조업 작업자에서 다발성 신경염 증상이 있었다는 보고(Yamamura, 1969; Billmaier 등, 1974; Abbritti 등, 1976)와 이러한 접착제의 상습흡입자에서 다발성 신경염이 발생하였다는 보고(Prockop 등, 1974; Shirabe 등, 1974; Goto 등, 1974; Korobkin 등, 1975)가 있다. Towfighi 등(1976)은 접착제 상습흡입자의 비복 신경(sural nerve)생검에서 축삭내에 신경세사(nervofilament)가 밀집해 있었다고 하였으며 Spencer와 Shaumburg(1977)는 hexacarbon에 의한 신경의 병리학적 병변은 축삭의 변화와 탈수초화라고 하였다.

노말렉산의 체내 대사물질인 2,5-hexanediol이 독성을 나타내는 물질로 알려지고 있으나(Couri 등, 1976; Di Vincenzo 등, 1976; Cavanagh와 Bennetts, 1981) 말초신경섬유의 변성을 직접 가져 오는지에 대하여는 충분히 설명되어 있지 않다. Spencer 등(1979)은 2,5-hexanediol이 당분해 경로를 차단하기 때문에 에너지 대사기전에 장애를 가져 올 것으로 보았으며, Graham(1980)은 diketone이 아미노군과 염을 형성하여 신경세사 단백질에 교차연결(cross link)되기 때문에 독성을 나타낸다고 하였다. 노말렉산의 신경독성 발생기전에 대하여 현재까지도 학자간에 논란의 대상이 되

고 있다. 특히 벤젠 및 노말렉산에 의한 말초신경의 형태적 변화에 대한 연구는 많지 않다.

본 연구는 아급성 동물실험 허용농도 설정권고에 준하는 농도의 벤젠과 노말렉산을 실험동물에 단독노출시키고 말초신경의 변화를 관찰하여 벤젠과 노말렉산에 의한 말초신경의 신경독성을 관찰하였다.

이 연구의 목적은

첫째, 노말렉산과 벤젠이 말초신경계인 경골신경에 미치는 조직형태학적 변화를 관찰하고

둘째, 조직형태학적으로 나타난 신경 섬유 직경과 수초두께와의 상관관계를 규명하고자 하였다.

이러한 관찰을 통하여 산업장에 흔히 사용되는 벤젠과 노말렉산으로 인한 근로자들의 건강장해를 예측하고, 나아가서는 유기용제로 초래될 수 있는 신경의 기질적 병변의 예방대책 수립에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

체중 160 gm 정도의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐의 경골신경을 적출하여 이용하였으며 실험 흡입 유기용제로서 크로마토 그라피용 순수 벤젠(Burdick & Jackson Lab, USA)과 노말렉산(HORI Pharmaceutical co, Japan)을 사용하였다.

2. 실험방법

1) 흡입방법: 동물실험을 위한 기체상자는 Spiegl 등(1953)이 고안한 기체상자 모형을 참고하여 가로 40 cm, 세로 40 cm, 높이 55 cm의 직육면체 상자를 제작 사용하였다. 실험동물을 상자내에 넣기 전에, 실험 유기용제를 증기발생 장치를 통하여 기화시켜 상자내로 일정량이 주입되도록 하였다. 5~20분 후 상자내의 유기용제 농도를 검지관으로 측정하여 기대한 농도에 도달한 것을 확인한 후 실험동물을 상자내에 넣었으며, 이때 사료와 음료를 함께 넣어 주었다. 상자내의 유기용제 농도는 약 2시간 간격으로 검지관을 사용하여 측정하였다. 상자내의 기온은 23~25°C, 습도는 63~66%를 유지하였다(Fig. 1).

실험군은 벤젠 흡입군과 노말렉산 흡입군으로 나누어 벤젠 흡입군에서는 흡입 농도를 2000 ppm, 노말렉

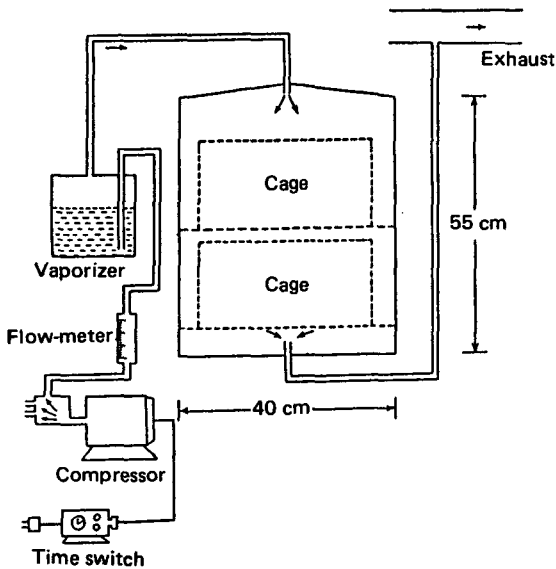


Fig. 1. Structure of the gas chamber.

Table 1. Experimental group and duration of exposure of organic solvents

Group	Concentration (ppm)	Duration (week)	No. of rats	No. of nerve fibers
Control				
I	—	2	2	849
II	—	4	2	878
III	—	6	2	838
Benzene				
I	2,000	2	3	2195
II	2,000	4	3	1572
III	2,000	6	3	1691
n-Hexane				
I	6,000	2	3	1397
II	6,000	4	3	1912
III	6,000	6	3	2107
Total			24	13439

산 흡입군에서는 흡입농도를 6000 ppm으로 하였으며 하루에 7시간씩 일주일 6일간 가스상자내에 넣어 흡입시켰다. 또한 벤젠과 노말헥산을 흡입 기간에 따라 2주, 4주, 그리고 6주군으로 나누었다. 대조군은 유기용제를 흡입시키지 않고 동일한 사료로 사육하였다.

실험동물은 최종 유기용제 흡입 1일후 희생시켰고 대조군도 동일한 날짜에 희생시켰다.

2) 실험군 선정 : 실험동물군의 선정은 첫단계로 동종의 웅성백서 (Charles River strain) 90마리를 동일 조건하에 사육하고 임의로 세군으로 분류하여 제 1군은 정상 30마리, 제 2군은 벤젠 폭로군 30마리, 제 3군은 노말헥산 폭로군 30마리를 구분하여 폭로시킨 후 2단계로 표본제작, 판독시간과 결과의 통계학적 분석을 고려하여 계측시는 임의로 선택하여 실험군 18마리와 정상대조군 6마리, 제 24마리를 계측하여 사용하였다 (Table 1).

3) 표본제작 : 각 실험군의 흰쥐는 에텔 마취하에서 우심을 절개하고 좌심실을 통해 3% Formaldehyde와 1% Glutaraldehyde 혼합액 (인산염 완충액, pH 7.4) 으로 관류하여 고정하고 하지 근육을 제거하고 경골 신경을 노출시켜 약 1cm를 적출하여 같은 고정액에 2시간동안 고정하였다. 고정후 신경은 완충액으로 충분히 씻은 후 2% OsO₄ 완충액에서 에타놀로 탈수한 후 epon 812에 포매하여 1 μm의 표본으로 잘랐다. 이것을 1000배로 확대한 시야에서 한 시야씩을 연이어 가며 사진을 찍은 다음 최종 배율이 2000배가 되도록 인화하였다. 인화된 사진은 컴퓨터 프로그램을 이용하여 계측하였다.

4) 계 측 : 광학 현미경을 통한 조직학적 계측은 흰쥐 한마리당 2000배로 확대한 신경 횡단면 사진에서 형태에서 원형인 것은 신경섬유의 직경을 1회 계측하고 타원형의 것은 장경과 단경을 계측하여 평균값을 취하였다. 수초의 두께는 얇은 쪽을 택해 1회 계측하였다.

3. 통계학적 분석방법

결과의 분석은 모수 통계 검정인 ANOVA, multiple comparison test, simple regression analysis를 사용하였으며 사용 근거는 다음과 같다.

첫째, 자료의 분포가 정규분포이고

둘째, Bartlett's 검정결과 자료의 분산이 동질성을 보였다.

1) 실험약제 폭로군의 실험효과 분석 : 결과의 분석은 1단계로 분산분석을 이용하여 실험군들에 대하여 약제의 실험효과를 검정하였다.

분산분석은 표본이 3 또는 그 이상 있을 경우 이 표

본의 산술 평균들로부터 모집단에서의 산술 평균이 같은가를 판정할 때 사용되며 영가설은

$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ 이다.

$F = \text{between group mean square} / \text{within group mean square}$

$DF \text{ within group} = (n-1) - (k-1)$

$DF \text{ between group} = k-1$

DF : degree of freedom

n : 총 표본수

k : 군 수

계산된 F 값을 F-분포표와 비교하여 실험효과를 결정한다(Table 2).

2) 쪽로기간에 따른 실험효과 분석 : 2단계로 실험군간에 실험효과가 동일하지 않다면 어떤 실험군간에 실험효과가 있는지 알기 위하여 Duncan's multiple comparison test를 이용하였다(Table 2).

3) 축삭의 직경과 수초 두께간의 상관성 : 분석 3단계로 실험군의 자료가 연속자료이고 Bartlett 검정결과 동질분산(homogeneous variance)을 가정할 수 있

기 때문에 신경섬유 직경과 수초 두께 간의 상관성을 파악하기 위하여 단순회귀방정식을 구하였다.

상기의 모든 통계량의 유의수준은 0.05로 하였으며 각 실험군의 자료를 부호화하고 SPSS (Nie 등, 1975)를 이용하여 전산분석하였다.

III. 실험 결과

1. 정상 대조군과 실험군간의 수초두께

정상 대조군의 평균 수초두께는 $1.15 \pm 0.48 \mu\text{m}$ 이었고 노말헥산 흡입군에서 2주, 4주, 6주에서 각각 $1.17 \pm 0.32 \mu\text{m}$, $1.06 \pm 0.38 \mu\text{m}$ 및 $1.11 \pm 0.39 \mu\text{m}$ 이었다. 실험군에 대한 실험약제 흡입에 따르는 수초두께의 차이를 본 결과 대조군과 노말헥산 흡입군간에는 차이가 있었다($P < 0.01$). 다음 단계로 어느 실험군간에 차이가 있는지를 살펴보기 위하여 Duncan's multiple comparison test를 실시한 결과 노말헥산 흡입군의 4주와 6주에서 각각 $1.06 \pm 0.38 \mu\text{m}$ 과 $1.11 \pm 0.39 \mu\text{m}$ 으로 대조군의 $1.15 \pm 0.48 \mu\text{m}$ 에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.01$ by Duncan's multiple comparison test) (Table 3).

정상 대조군의 평균 수초두께는 $1.15 \pm 0.48 \mu\text{m}$ 이었고 벤젠 흡입군에서는 2주, 4주, 6주에서 각각 $1.17 \pm 0.34 \mu\text{m}$, $1.16 \pm 0.33 \mu\text{m}$ 및 $1.14 \pm 0.31 \mu\text{m}$ 이었다. 벤젠 흡입군에서는 대조군에 비하여 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$) (Table 4).

2. 정상 대조군과 실험군간의 축삭직경

정상 대조군의 평균 축삭직경은 $3.81 \pm 1.18 \mu\text{m}$ 이었고 노말헥산 흡입군에서는 2주, 4주, 6주에서 각각 $3.74 \pm 0.86 \mu\text{m}$, $3.82 \pm 1.34 \mu\text{m}$ 및 $3.90 \pm 1.17 \mu\text{m}$ 이

Table 2. A framework of research methods

Step	Purpose	Analysing method
1st	Analysis of overall treatment effect of reagent	Analysis of variance (ANOVA)
2nd	Comparison of each treatment effect of reagent	Duncan's multiple comparison test
3rd	Analysis of the relationship between axon diameter and myelin sheath thickness for each reagent	Simple regression analysis

Table 3. Effects of n-hexane on myelin sheath thickness

unit : μm

Group	No. of nerve fibers	Mean \pm S.D.	F - value	P - value
Control	2565	1.15 ± 0.48		
Hexane - 2W	1397	1.17 ± 0.32	226.09	$P < 0.01$
Hexane - 4W	1912	$1.17 \pm 0.38 *$		
Hexane - 6W	2107	$1.11 \pm 0.39 *$		

$P < 0.01$ by F test

* : Indicates $P < 0.01$ by Duncan's multiple comparison test

Table 4. Effects of benzene on myelin sheath thicknessunit : μm

Group	No. of nerve fibers	Mean \pm S.D.	F - value	P - value
Control	2565	1.15 \pm 0.48	2.49	P > 0.05
Benzene - 2W	2195	1.17 \pm 0.34		
Benzene - 4W	1572	1.16 \pm 0.33		
Benzene - 6W	1691	1.14 \pm 0.31		
Total	8023			

Table 5. Effects of n-hexane on axon diameterunit : μm

Group	No. of nerve fibers	Mean \pm S.D.	F - value	P - value
Control	2565	3.81 \pm 1.18	2.17	P > 0.05
Hexane - 2W	1397	3.74 \pm 0.86		
Hexane - 4W	1912	3.81 \pm 1.34		
Hexane - 6W	2107	3.90 \pm 1.17		
Total	7981			

Table 6. Effects of benzene on axon diameterunit : μm

Group	No. of nerve fibers	Mean \pm S.D.	F - value	P - value
Control	2565	3.81 \pm 1.18	2.39	P > 0.05
Benzene - 2W	2195	3.71 \pm 0.90		
Benzene - 4W	1572	3.76 \pm 0.80		
Benzene - 6W	1691	3.85 \pm 0.88		
Total	8023			

Table 7. Results of simple regression of myelin sheath thickness and nerve diameter among groups

Groups	No. of fibers	Regression coefficient	Correlation coefficient	F-value
Control	2565	0.51	0.53	1006.0
n-Hexane 2W	1397	0.45	0.60	789.6
n-Hexane 4W	1912	0.28 *	0.65	1412.4
n-Hexane 6W	2107	0.33*	0.68	1883.1
Benzene 2W	2195	0.54	0.55	751.8
Benzene 4W	1572	0.53	0.57	788.3
Benzene 6W	1691	0.40	0.64	1212.5

dependent variable : myelin sheath thickness, independent variable : nerve fiber diameter

* P < 0.05 compared with control group by test for parallelism

었다. 실험약제 흡입에 따르는 축삭직경의 차이는 노말렉산 흡입군과 대조군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

정상 대조군의 평균 축삭직경은 $3.81 \pm 1.18 \mu\text{m}$ 이었고 벤젠흡입군에서는 각각 2주, 4주, 6주에서 각각 $3.71 \pm 0.90 \mu\text{m}$, $3.76 \pm 0.80 \mu\text{m}$ 및 $3.85 \pm 0.88 \mu\text{m}$ 이었다. 벤젠 흡입군에서는 대조군에 비하여 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$).

3. 신경섬유직경과 수초두께와의 상관관계

횡절단 표본에서 측정된 신경섬유 직경과 수초두께의 단순회귀분석 결과 노말렉산 4주 및 6주 노출군의 회귀계수는 0.28과 0.33으로 대조군의 회귀 계수 0.51보다 유의하게 낮았으나($P < 0.05$ by test for parallelism), 벤젠 4주 및 6주 노출군의 회귀계수는 0.53과 0.40으로 대조군의 회귀계수 0.51과 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$ by test for parallelism)(Table 7). 이 결과는 노말렉산 4주 및 6주 노출군의 신경섬유 직경의 크기에 대응하는 수초의 두께가 대조군과 벤젠 노출군에 비해 작음을 나타낸다. 이것은 노말렉산에 의해 수초의 성장이 저해되고 있음을 시사해 준다.

4. 직경이 같은 크기의 신경섬유에서 수초두께의 분포

신경섬유 직경이 $6.0 \sim 6.9 \mu\text{m}$ 구간의 범위사이에 분포된 대조군과 실험군에서 수초두께의 분포를 비교하면 보면 대조군에서 수초 두께가 $1.2 \sim 1.5 \mu\text{m}$ 에서 40%로 가장 많았고 그 다음이 $0.9 \sim 1.2 \mu\text{m}$ 으로 39.1%의 순이었다. 노말렉산 노출 4주군에서는 수초두께가 $0.9 \sim 1.2 \mu\text{m}$ 47.1%로 가장 많았으며 그 다음이 $1.2 \sim 1.5 \mu\text{m}$ 으로 37.5%이었으며 노말렉산 폭로 6주

Table 8. Mean value of cross sectioned area of tibial nerve
unit : μm^2

Group	No. of cases	Cross sectioned area
Control	2,565	30.05 ± 15.77
n-Hexane	5,416	$28.50 \pm 11.14^*$
Benzene	5,458	30.12 ± 15.45

* $P < 0.05$

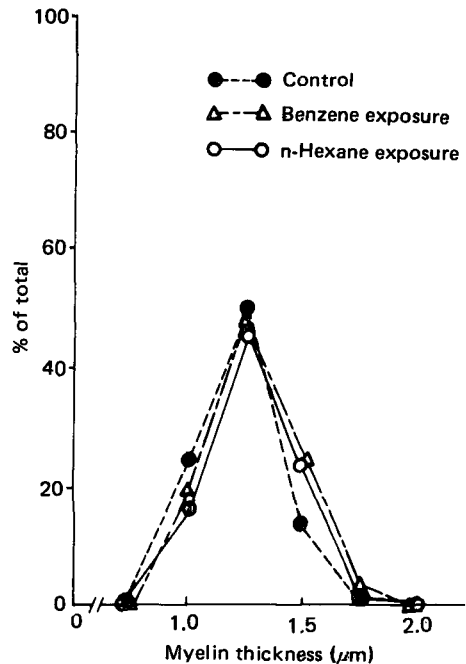


Fig. 2. Distribution curve of myelin sheath thickness of nerve fiber diameter from 5.0 - 6.9 μm in cross sectioned tibial nerve, 2 weeks.

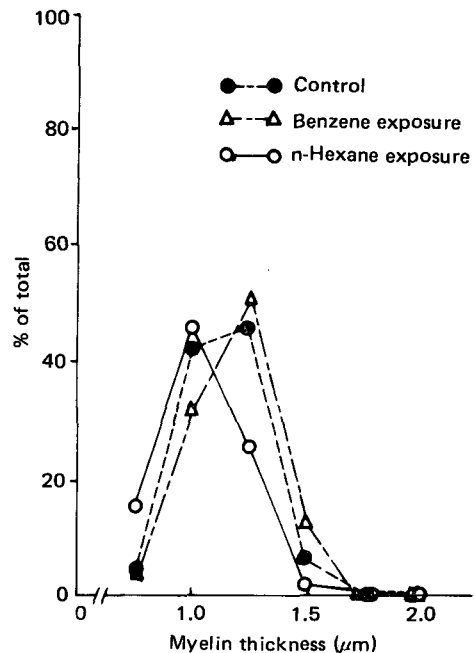


Fig. 3. Distribution curve of myelin sheath thickness of nerve fiber diameter from 5.0 - 6.9 μm in cross sectioned tibial nerve, 4 weeks.

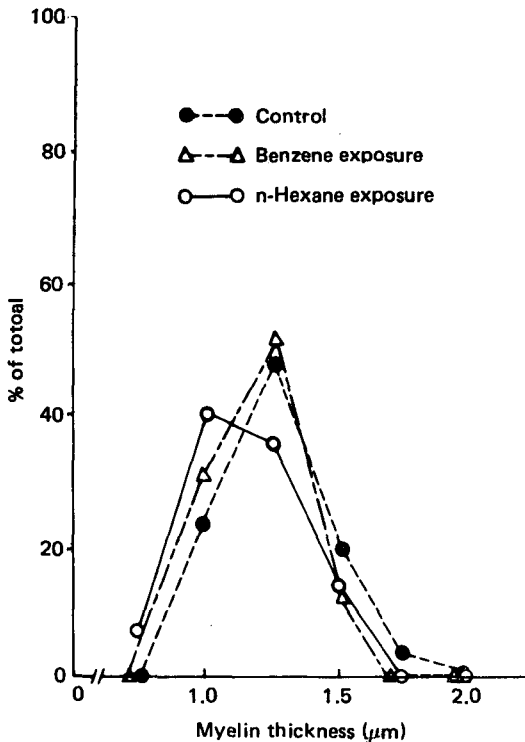


Fig. 4. Distribution curve of myelin sheath thickness of nerve fiber diameter from 5.0 - 6.9 μm in cross sectioned tibial nerve, 6 weeks.

군에서는 0.9~1.2 μm 에서 38.1%로 가장 많았으며 그 다음이 1.2~1.5 μm 으로 36.7%이었다.

한편 벤젠 폭로 4주군에서는 수초두께가 1.2~1.5 μm 에서 48.9%로 가장 많았으며 그 다음이 0.9~1.2 μm 으로 35.2%이었고 벤젠폭로 6주군에서는 1.2~1.5 μm 에서 43.8%로 가장 많았고 그다음이 0.9~1.2 μm 의 42.4%순이었다. 축삭직경과 수초의 두께는 벤젠 흡입군에서 직경의 크기에 따른 큰 변화는 없었으나 특히 5.0~6.9 μm 의 중간 크기의 신경섬유에서 대조군보다 수초의 두께는 얇아지는 경향을 보였다(Fig. 2, 3, 4).

5. 횡절단된 경골신경에서의 계측분석결과

횡절단면에서 신경상막을 포함한 경골신경의 면적은 정상대조군에서 평균 $30.05 \pm 15.77 \mu\text{m}^2$ 이었고 노말헥산 폭로군을 $28.50 \pm 11.14 \mu\text{m}^2$ 이었으며 벤젠 폭로군은 $30.12 \pm 15.45 \mu\text{m}^2$ 으로 노말헥산 폭로군이 벤젠

및 대조군에 비해 작았다(Table 8).

IV. 고 안

벤젠과 노말헥산은 상온에서 증발하기 쉬우며 지용성이 높기 때문에 산업장에서는 공업용 용제로 많이 사용되고 있다. 또한 벤젠과 노말헥산은 지방에 대하여 친화력이 높기 때문에 중독되었을 때 신경계에 영향을 미치게 되며 이에 따라 여러 중독증상들이 나타날 것으로 예견되어 왔다(Rutherford와 Seaward, 1961).

신경섬유의 병리적 장애에 관한 변화를 관찰하는 데에는 첫째로 신경섬유수의 측정, 축삭직경, 수초두께, 신경섬유직경 등의 분포를 관찰하는 형태학적인 방법이 있고, 둘째는 신경세포내의 효소나 대사물질 등을 측정 분석하는 생화학적인 방법이 있으며, 셋째는 신경의 전도속도 등을 조사하는 생리학적 연구방법 등이 있다(Jewett와 McCarroll, 1980).

1897년 Santesson은 벤젠취급 작업자에게서 기침, 가래 등의 호흡기 자극증상이 있었음을 보고하였고 Furnas와 Hine (1957)는 10000 ppm 벤젠농도에서 흰 쥐의 호흡곤란, 운동실조, 하지근육의 연축(spasm)과 20000~40000 ppm의 농도에서는 증상이 악화되어 2시간내에 사망하였다고 하였다.

벤젠에 장기간 폭로된 사람에서 두통, 현기증, 근육의 경련(twitching), 감각상실 등의 증상이 나타나며, 벤젠으로 만성중독된 사람의 조직학적 검사에서 뇌조직에 반상출혈(Mallory 등, 1939), 수막과 뇌백질(white matter)의 부종(Ungar 등, 1955)등의 조직 변화가 있었음이 보고되었다.

벤젠은 체내에서 산화되어 대사물질인 phenol로 전환되는데 Lazarew(1929)는 이것이 인체에 유독한 물질로 보았으며 Oettingen(1940)은 벤젠과 phenol을 비교 실험한 결과 이들은 서로 독작용이 다르다고 하였으며 Furnas 등(1957)은 벤젠이 조직에 직접 작용하여 중독상태를 일으킨다고 하였다.

노말헥산을 고농도 흡입하였을 때 두통, 현기증, 의식불명 등의 증상이 나타나며, 만성으로 중독될 때는 다발성 신경염이 일어난다(Yamada, 1964; Wada 등, 1965; Inoue 등, 1970; Herskowitz 등, 1971; Gonzales 등, 1972; Matsumura 등, 1972; Gaultier 등, 1973;

Goto 등, 1974; Shirabe 등, 1974; Korobkin 등, 1975). 5000 ppm의 노말렉산을 10분간 흡입하면 현기증이 나타나며 감소시키면 1400~1500 ppm에서는 두통과 상기도 증상이 나타나며 500 ppm에서는 이들 증상이 없어진다(Korobkin 등, 1975).

Spencer와 Schaumburg(1977)는 축삭팽대(axonal swelling)가 신경섬유의 여러부위에 분산되어 나타나는데 이는 말초신경의 퇴행성 변화 초기에 나타나는 현상으로 신경세사(neurofilament)가 이 부위에 밀집되기 때문인 것으로 보았으며, 이는 노말렉산이 함유된 유기용제를 오랫동안 흡입하였던 사람의 말초신경섬유의 생검에서 확인되었다(Goto 등, 1974). 이러한 신경세사의 밀집현상에 대한 기전은 알려져 있지 않으나 methyl n-butyl ketone과 이황화탄소 중독에 의한 신경염에서도 나타나고 있다(Mendell 등, 1974; Allen 등, 1975; Spencer와 Schaumburg, 1977).

벤젠은 1일 7시간씩 1주 6일간 흡입시킬 때 흰쥐의 LD 50은 1000 ppm(31.9 mg/l)이고 (Gerade, 1960), 노말렉산에서는 LD 50이 30000~35000 ppm이다 (Spencer와 Schaumburg, 1977). 이 실험에서는 아급성 동물실험의 권고 허용농도(ACGIH)인 LD 50의 1/4~1/6에 해당되는 벤젠 2000 ppm과 노말렉산 6000 ppm을 흡입량으로 정하였다.

실험결과에서 노말렉산을 계속 흡입했을 경우 경골 신경 섬유는 횡단면적이 감소하였다. 벤젠을 흡입한 군을 대조군과 비교하면 직경의 횡단면적에 유의한 차이가 없었으나 노말렉산을 4주와 6주동안 흡입했을 경우에는 차이가 없었다. 신경섬유의 분포에서 대조군과 벤젠흡입군은 그 분포에 변화가 없었고 노말렉산 흡입군에서는 신경섬유의 직경이 작은 섬유가 나타나고 있었다.

Schroder(1972)는 개와 흰쥐의 정상좌골 신경에서 축삭직경과 수초두께사이에는 거의 직선적인 상관관계가 있으나 재생된 신경섬유에서는 다르다고 하였다.

횡절단 표본에서 측정한 신경섬유의 직경과 수초의 두께간에는 양의 상관관계가 있었다. 이는 신경섬유의 직경이 커짐에 따라서 수초의 두께도 증가되기 때문이다.

수초의 형성은 인간이 태아에서는 Schwann 세포가 축삭을 단순하게 둘러싸고 있다가 태아가 성장함에 따라 수초도 성장하며 (Gamble, 1966) 토끼나 흰쥐의 재

생된 신경섬유에서도 수초의 형성은 축삭이 커지면서 시작되고 조정되며 Schwann 세포의 증식과 위축, 세포질 및 세포소기관의 분포 등에 의해 영향을 받는다. 이렇게 형성되는 수초는 전도속도와 관계가 있는데 수초두께가 크면 클수록 전도속도도 빠르다(Sander와 Witteridge, 1946; Rushton, 1951; Friede와 Samorajski, 1968; Aguayo 등, 1979). Iida 등(1969)은 산업장에서 만성적으로 유기용제를 흡입하여 말초신경염을 나타냈을 전도속도는 감소하고 근전도에 이상이 초래된다고 하였으며 Chianchetti 등(1976)이 이를 확인하였다.

유수신경섬유는 신경섬유의 직경, 또는 수초의 두께와 같은 하나의 변수만으로 분류되었으며 변화의 양상도 하나의 변수의 분포로 나타내었다. 그러나 각 변수가 일정한 경우에도 동물의 크기, 연령, 신경의 종류 등에 따라 다른 변수는 변화된다. 즉 신경섬유의 직경이 일정한 경우에도 수초의 두께나 축삭의 직경은 일정하지 않다.

이를 고려하여 하나의 변수를 일정하게 하였을 때 즉 같은 직경의 신경섬유에서 수초두께의 분포, 또는 축삭직경의 분포를 보는 것은 상당한 의미가 있다고 생각된다. Vora 등 (1962), Mclead 등 (1969), Prineas(1969)는 triorthocresyl phosphate 중독에 의한 흰쥐의 비복신경섬유 생검에서 축삭의 퇴행성 변화를 관찰하였는데 이는 직경이 큰 섬유에서 발견되었다고 하였다.

본 연구결과 신경섬유의 직경이 6.0~6.9 μm 인 구간에서 노말렉산 4주 및 6주 흡입군에서는 수초의 두께가 얇은 쪽으로 옮겨가는 경향을 보여 변성된 섬유가 있음을 시사해 준다.

이 결과 노말렉산 흡입과 변성된 섬유의 기능적 회복과의 관계에 대한 연구는 흥미있는 주제가 될 것으로 생각된다.

V. 결 론

Sprague-Dawley 흰쥐에 대하여 아급성 중독 상태를 유발할 수 있는 기증농도인 노말렉산(6000 ppm)과 벤젠(2000 ppm)을 흡입시킨 후 신경섬유의 변화를 컴퓨터 프로그램을 이용한 조직계측학적 방법을 사용하며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 노말렉산 4주 및 6주 폭로군에서는 신경섬유의 수초두께가 대조군과 벤젠 폭로군에 비해 감소하였다.

2) 횡절단 표본에서 측정한 신경섬유의 직경과 수초의 두께는 대조군과 실험군 모두에서 양의 상관관계를 나타내었다.

3) 동일한 직경을 가진 신경섬유에서 수초의 두께는 벤젠 흡입군과 대조군과 사이에 큰 변화가 없었으며 노말렉산 흡입군에서는 수초의 두께가 대조군과 벤젠 흡입군에 비해 작은 쪽으로 분포되어 있었다.

이상의 결과를 미루어 보아 노말렉산 흡입군에서 조직 계측상 대조군 및 벤젠 흡입군에 비하여 신경섬유의 수초는 얇아져 노말렉산이 신경섬유의 성장을 저하시키는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Abbritti G, Siraeusa A, Chianchetti C, Coli CA, Curradi F, Perticoni GF, De Rosa F. *Shoe-maker's polyneuropathy in Italy the etiological problem. Br J Ind Med* 1976; 33:92-99
- Aguiayo AJ, Bray GM, Perkins SC. *Axon-schwann cell relationships in neuropathies of mutant mice. Ann NY Acad Sci* 1979; 317:412-431
- Aksoy M, Dincol K, Akun T, Erdem S, Dincol G. *Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Brit J Ind Med* 1971; 28:296-302
- Aksoy M, Dincol K, Akun T, Erdem S, Dincol G. *Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long term exposure to benzene. Brit J Int Med* 1972; 29:56-64
- Aksoy M, Erdem S, Dincol G. *Leukemia in shoe workers exposed chronically to benzene. Blood* 1974; 44:837-841
- Allen N, Mendell JR, Billmaier DJ, Fontaine RE, O'Neil J. *Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone. Arch Neurol Chicago* 1975; 32:209-213
- Beaulieu FM, Bruhl LM. *Intoxication benzolique professionnelle, anemic grave avec purpura hemorrhagique. Bull et Me'm Soc Med de Hop de Paris* 1922; 46
- Billmaier D, Yoe HT, Allen N, Croft B, Williams N, Epstein S, Fontaine R. *Peripheral neuropathy in a coated fabrics plant. J Occup Med* 1974; 16:665-671
- Cavanagh JB, Bennetts RJ. *On the pattern of changes in the rat nervous system produced by 2.5-hexanediol: A topographical study by light microscopy. Brain* 1981; 104:297-318
- Chianchetti C, Abbritti G, Perticoni G, Siracusa A, Curradi A. *Toxic polyneuropathy of shoe industry workers: A study of shoe industry workers: A study of 122 cases. J Neurol Neurosurg Psychiat* 1976; 39:1151-1161
- Couri D, Abdel-Rahman MS, Hetland PR. *Biotransformation of hexane and methylketone. Toxicol Pharmacol* 1976; 37:124-125
- Deichman WB, McDonald WE, Berna E. *The hematopoietic toxicity of benzene vapour. Toxicol Appl Pharmacol* 1962; 5:201-224
- Di Vincenzo GD, Kaplan CJ, Declinos J. *Characterisation of the metabolites of methyl n-butylketone, methylethylketone methyl isobutylketone and methylethylketone in guinea pig serum and their clearance. Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36:511-522
- Forni A, Pecifico E, Limonta A. *Chromosome studies in workers exposed to benzene and toluene or both. Arch Environ Health* 1971; 22:373-378
- Friede RL, Samorajski T. *Myelin formation in the sciatic nerve of rat. A quantitative electron microscopic, histochemical and radioantographic study. J Neuropath Exp Neurol* 1968; 27:546-571
- Furnas DW, Hine CH. *Neurotoxicity of some selected hydrocarbons. AMA Arch Indust Health* 1957; 8:9-15
- Gamble HJ. *Further electron microscope studies of human foetal peripheral nerves. J Anat* 1966; 100:487-502
- Gaultier M, Rancurel G, Pivaet C, Efthymiou ML. *Polyneurites et hydrocarbures aliphatiques. Europ J Toxicol* 1973; 6:294-296
- Gerade HW. *Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. London, Elsevier Publishing Co., 1960*
- Gonzalez E, Downey J. *Polyneuropathy in a glue sniffer. Arch Physi Med* 1972; 53:333-337
- Goto I, Matsumura M, Inoue N, Murai Y, Shida K, Santa T, Kuriowa Y. *Toxic polyneuritis due to glue sniffing. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:848-853
- Graham DG. *Hexane neuropathy, a proposal for the pathogenesis of a hazard of occupational exposure and inhalant abuse. Chem Biol Interact* 1980; 32:339-345
- Green JD, Snyder CA, Lobue J, Goldstein BD, Albert RE. *Acute and chronic dose response effect of ben-*

- zene inhalation on the peripheral blood, bone marrow and spleen cells of CD-1 male mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 59:204-214
- Herskowitz A, Ishi N, Schaumburg H. *n*-Hexane neuropathy, a syndrome occurring as a result of industrial exposure. *New Eng J Med* 1971; 285:82-85
- Iida M, Yamamuray Y, Sobus I. *Electromyographic findings and conduction velocity on n-hexane polyneuropathy*. *Electromyography* 1969; 9:247-261
- Inoue T, Takeuchi Y, Yamada S, Suzuki H, Matsushita T, Migagaki H, Maeda K, Matsuemoto T. A health survey on vinyl sandal manufacturers with high incidence of *n*-hexane intoxication. *Jap J Ind Health* 1970; 12:73-84
- Jewett DL, McCarroll HR. *Nerve repair and regeneration. It's clinical and experimental basis*. St Louis, The CV Mosby, 1980
- Korobkin R, Asbury AK, Sumner AJ, Nielsen SL. Glue sniffing neuropathy. *Arch Neurol* 1975; 32:158-162
- Lazarew NW. On the toxicity of vapors of certain hydrocarbons. *Arch Exper Path Pharmacol* 1929; 143:223-233
- Lewis PW, Petterson DW. Acute and chronic effects of the voluntary inhalation of certain commercial volatile solvents. *J Drug Issues* 1974; 4:162-175
- Malcolm AI. Solvent sniffing and its effects. *Addictions* 1968; 15:12-21
- Mallory TB, Gall EA, Brickley WJ. Chronic exposure to benzene, the pathological results. *J Indust Hyg* 1939; 21:355-375
- Matsumara M, Inoue N, Ohnishi A. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *Clinical Neurology* 1972; 12:290-296
- McLead JG, Penny R. Vincristine neuropathy. An electrophysiological and histological study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1969; 32, 297-304
- Mendell JR, Sadia K, Ganansia MF, Jackson DB, Weiss H, Gardier RW, Chrisman C, Allen N, Couri D, O'Neill J, Maska B, Hetland L. Toxic polyneuropathy produced by methyl *n*-butyl ketone. *Science* 1974; 185:787-789
- Nie NM, Hull CH, Jenkins JG, Steinbrenner K, Bent DH. *SPSS. Statistical package for the social sciences*. 2nd ed. McGraw Hill Book Co, 1975
- Oettingen WF. Toxicity and potential dagners of aliphatic and aromatic hydrocarbons. *Pub Health Bull* 1940, 255
- Prineas J. The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. part I. An ultra structural study of experimental triortho-cresyl phosphate intoxication in the cat. *J Neuropath Exp Neurol* 1969; 28:571-597
- Prockop LD, Alt M, Tison J. "Huffers's" neuropathy. *JAMA* 1974; 229:1083-1084
- Rushton WAH. A theory of the effects of fiber size in medullated nerve. *J Physiol* 1951; 115:101-122
- Rutherford T, Seward E. *Occupational disease and industrial medicine*. Philadelphia and London, Saundere Company ED, 1961, pp. 184-188
- Rozman C, Woessner S, Saez-Serrania J. Acute erythromyelosis after benzene poisoning. *Acta Haemat* 1968; 40:234-237
- Sanders FK, Witteridge D. Conduction velocity and myelin thickness in regenerating nerve fiber. *J Physiol* 1946; 105:152-174
- Santesson CG. Über chronische vergiftung mit steinkohlen-theer-Benzin Vier Todesfalle. *Arch F Hyg* 1897; 31:336
- Schroder JM. Altered ratio between axon diameter and myelin sheath thickness in regenerated nerve fiber. *Brain Res* 1972; 45:49-65
- Shirabe T, Tsuda T, Terao A, Araki S. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J Neurol Sci* 1974; 21:101-113
- Snyder R, Kocsis JJ. Current concep of chronic benzene toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1975; 3:265-288
- Spencer PS, Schaumburg HH. Central peripheral-distal axonopathy, the pathology of dying back polyneuropathies. *Progress in Neuropathology* 1977; 3:253-295
- Spencer PS, Schaumburg HH. Ultrastructural studies of the dying-back process III. The evolution of peripheral giant axonal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977; 36:276-299
- Spencer PS, Schaumburg HH. Ultrastructural studies of the dying-back process IV. Differential vulnerability of PNS and CNS fibers in experimental central-peripheral distal axonopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977; 36; 300-328
- Spencer PS, Sabri MI, Schaumburg HH, Moore CL. Does a defect of energy metabolism in the nerve fiber underlie axonal degeneration in polyneuropathies? *Ann Neurol* 1979; 5: 501-507
- Spiegel CJ, Leach LJ, Lauterbacher KE, Wilson R, Laskin S. Small chamber for studying test atmospheres. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1953; 8: 286-288

- Tough IM, Brown WMC. *Chromosome aberrations and ambient benzene. Lancet* 1965; 27: 684-685
- Towfighi J, Gonatus NK, Pleasure D, Cooper HS, McCree L. *Glue sniffer's neuropathy. Neurology* 1976; 16: 238-243
- Truhaut R. *The replacement of benzene by less toxic solvents. In Proceeding, meeting of experts on the safe use of benzene and solvents containing benzene. Geneva, 16-22 May 1967, 1-36. International labour office, Geneva*
- Ungar H, Hine CH, Kodama JK, Anderson HH. *Neuropathology of rats experimentally poisoned with p-tertiary butyl toluene. AMA Arch Path* 1955; 139-148
- Vigliani EC, Saito G. *Benzene and leukemia. N Eng J Med* 1964; 271: 872-876
- Vora DD, Dastur OK, Braganea BM, Parihar LM, Kyer CGS, Fondekar PB, Prabhakaran K. *Toxic polyneuritis in Bombay due ortho-cresyl-phosphate poisoning. Neurosurg Psychiat* 1962; 25:234-242
- Wada Y, Okamoto S, Takagi S. *Intoxication polyneuropathy following exposure to n-hexane. Clinical Neurology* 1965; 5:591-597
- Watanabe T, Endo A, Kato Y, Shima S, Ikeda M. *Cytogenetics and cytokinetics of cultured lymphocytes from benzene exposed workers. Int Arch Occup Environ Health* 1980; 46:31-41
- Yamada A. *An occurrence of polyneuritis by n-hexane in the polyethylene laminating plants. Jap J Ind Health* 1964; 6:192-197
- Yamamura Y. *n-Hexane polyneuropathy. Folia Psychiat Neurol* 1969; 23:45-50
-