

## 흰쥐에 있어서 주정중독이 Toluene 대사에 미치는 영향

윤종국\* · 윤선동 · 신중규

\*계명대학교 자연과학대학 공중보건학과  
경산대학교 보건대학원 보건학과

### Effect of Ethanol Pretreatment on the Toluene Metabolism in Toluene-treated Rats

Chong-Guk Yoon\*, Sun-Dong Yoon and Joong-Kyu Shin

\*Dept. of Public Health, College of Natural Science, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea  
Dept. of Health, Graduate School of Public Health, Kyungsan University

(Received September 26, 1996)

(Accepted October 7, 1996)

**ABSTRACT :** To evaluate an effect of ethanol pretreatment on the toluene metabolism, toluene (50% in olive oil) was given three times at 0.2 ml/100 g body weight at the interval of one day to the rats fed with 5% ethanol during two months. The ethanol pretreated rats were not identified particular liver injury by the histopathologic findings. In case of toluene treatment, the ethanol pretreatment to the rats led to more increased concentration of urinary hippuric acid than those treated with only toluene. The ethanol pretreatment to the rats led to the increased activities of hepatic aniline hydroxylase and these enzyme activities were higher both in toluene treated and those pretreated with ethanol, but no differences were found in two groups. Ethanol pretreated rats showed the more increased activities of benzylalcohol dehydrogenase than control group. Moreover, the ethanol pretreatment to the toluene treated rats led to significantly more increased activities of benzylalcohol dehydrogenase compared with those treated with toluene only. Furthermore, the alcohol pretreatment to the toluene treated rats also led to somewhat higher activities of benzaldehyde dehydrogenase than those treated with toluene. In conclusion, these results indicate that the chronic pretreatment of ethanol at not so much liver damage as normal may rather activate the toluene metabolism.

**Key Words :** Ethanol, Toluene, Histopathological findings, Hippuric acid, Benzylalcohol dehydrogenase, Benzaldehyde dehydrogenase

### I. 서 론

최근 산업의 급속한 발전으로 인한 산업장 유해공해 물질에 의해 인간의 건강이 위협을 받고 있다. 이와 더불어 생활수준의 향상으로 주류 소비가 증가되고 있으며, 더우기 평소 스트레스 등에 따른 음주에 산업유해 물질의 인체 폭로의 변수가 작용할 때의 독성현상에 대한 검토는 산업독성학적 측면에서 상당한 의의가 있을 것으로 생각된다.

산업장의 유해물질 중 유기용제로 널리 사용되는 toluene은 비교적 그 안정성이 인정되어 타 유기용제 대용으로 사용되고 있지만 생체폭로시 신경계(Satran

과 Dodson, 1963; Knox와 Nelson, 1966; Boor와 Hurtig, 1977; Rees 등, 1987), 조혈계(Korsak 등, 1991; Roh 등, 1987) 및 간 조직(Hayden 등, 1977; Morris, 1987)등의 손상을 야기시킨다고 보고되고 있다. 그리고 생체내에서 toluene은 주로 간에서 다기능 복합산 화기구에 의하여 benzylalcohol로 변화된 다음 benzylalcohol dehydrogenase(BADH)에 의하여 benzaldehyde로되며, benzaldehyde는 benzaldehyde dehydrogenase (BALDH)에 의해 benzoic acid로된 후 glycine과 포함하여 마뇨산(hippuric acid)으로되어 요중에 배설된다(Toftgard와 Gustafsson, 1980; Ellenhorn과 Barceloux, 1988).

한편 외부 이물질들로부터 생체를 보호하는 독성 물질의 해독 기구는 생체 내·외적인 환경 및 생리적

\* To whom all correspondence should be addressed

적응현상과 관련되어지는 것으로 생체 내·외적인 환경 및 생리적 조건에 상당한 영향을 받고 있음이 보고(Kato, 1977; Hodgson, 1987)되고 있다. 또한 생체내에서 병태 생리적 조건과 xenobiotics 대사와의 관련성에 대한 많은 연구(Black과 Billing, 1969; Zilly 등, 1975; Schoene 등, 1978; Motayama, 1979; Vessey, 1980; Williams와 Benet, 1982)가 되어왔다.

Ethanol은 유기용제와 같은 xenobiotics의 대사를 억제시킨다는 보고(Stott 등, 1982; Wilson 등, 1983; Liira 등, 1990; Sato 등, 1980, 1983, 1991)가 있는 반면, 실험동물에 있어서 ethanol의 만성중독시 xenobiotics의 대사에 관여하는 여러가지 microsomes의 효소 활성의 유도를 촉진한다는 보고도 있다(Rubin과 Lieber, 1968; Carulli와 Manenti, 1971; Sato 등, 1981). 그러나 실험동물에 ethanol을 전처치한 경우 일어나는 toluene 대사율의 변동에 대한 정확한 기전에 대해서는 불분명하다.

이에 본연구는 실험동물에 5% ethanol을 60일간 음용시킨 흰쥐의 간손상 정도를 확인한 후 toluene을 투여한 다음 toluene 대사를 관찰할 목적으로 요중 마노산 함량을 관찰하였다. 또한 이의 원인을 규명하기 위한 일환으로 toluene 대사에 관련된 cytochrome P-450에 상응하는 aniline hydroxylase 활성도(Hanqen과 Coon, 1976)와 benzylalcohol 및 benzaldehyde dehydrogenase 활성도를 간조직 중에서 측정하여 이들 실험성적을 상호 비교하여 관찰하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 동물 및 처치

동물은 같은 조건으로 사육한 체중 200 g 내외의 외견상 건강한 Sprague-Dawley 종의 웅성 흰쥐를 물 대신에 5%(V/V) ethanol 용액(Eagon 등; 1987)을 제한없이 음용시키면서 25°C에서 2개월간 사육시켰으며 대조군은 물만 먹도록 하였다. 이때 사료는 삼양사료 주식회사의 실험용 동물 사료를 사용하였다. 60일간 성장시킨 300 g 내외되는 실험동물을 대조군과 ethanol 투여군, toluene 투여군, ethanol 전처치후 toluene 투여군으로 분리 수용하였다.

Ethanol 투여군은 만성 주정 중독군을 그대로 사용하였고, toluene 투여군은 olive oil로 희석한 50%(V/V) 용액을 체중 100 g당 0.2 ml로 하여 Pathiratne 등(1986)의 방법에 준하여 1일1회 3일간 복강 주사하였다. Ethanol 전처치 후 toluene 투여군은 ethanol 투여군

과 동일한 조건하에서 olive oil로 희석한 50%(V/V) 용액을 체중 100 g당 0.2 ml 복강 주사하였다. 한편 대조군은 olive oil만 투여하였으며 4개군 모두 마지막 주사 후 24시간 동안 물만 주고 절식시켰다.

동물의 처치는 효소 활성의 일중 변화를 고려하여 일정 시간내에 실시할 수 있도록 시간을 조절하였다. 동물은 ether 마취하에서 복부 정중선을 따라 개복한 후 복부 대동맥으로부터 채혈하고, 간 조직을 4°C의 생리식염수로 관류하여 간에 남아 있는 혈액을 제거한 다음 간을 적출하였다. 적출한 장기내 생리식염수를 제거한 후 간 무게를 칭량하였고 간의 일부분은 10% formalin에 고정시켜 병리 조직 검사에 사용하였다.

### 2. 효소 시료의 조제

간 조직을 빙냉하에서 절편으로 만들고 그 중 일정량을 칭량하여 4배 양의 0.25 M sucrose 용액을 가하여 glass teflon homogenizer로 마쇄 균질액(20% W/V)을 만들었다. 이 균질액을 600×g에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄부분을 제거한 다음, 상정액을 10,000×g에서 20분간 원심분리하여 mitochondria 분획과 post-mitochondria 분획을 얻고 그 상정액을 105,000×g에서 1시간 동안 초원심분리하여 cytosol 분획과 microsome 분획을 분리하였다.

### 3. 효소 활성도의 측정

#### 1) Aniline hydroxylase 활성도 측정

간 조직 중의 aniline hydroxylase 활성도 측정은 Bidlack과 Lowry(1982)의 방법에 준하여 측정하였다. 활성도 단위는 간조직 효소액 중에 함유된 1 mg의 protein이 1시간 동안 반응하여 기질로부터 생성된 p-aminophenol의 양을 nmole로 표시하였다.

#### 2) Benzylalcohol dehydrogenase 활성도 측정

간 조직 중 benzylalcohol dehydrogenase 활성도 측정은 Bergmeyer 등(1974)의 방법에 준하였다. 활성도 단위는 1 mg의 protein이 10분 동안 반응하여 생성된 NADH 양을 μmole로 표시하였다.

#### 3) Benzaldehyde dehydrogenase 활성도 측정

간 조직 중 benzaldehyde dehydrogenase 활성도 측정은 Stachow 등(1967)의 방법에 준하였다. 활성도 단위는 1 mg의 protein이 5분 동안 반응하여 생성된

NADH 양을  $\mu\text{mole}$ 로 표시하였다.

이상 효소 활성도 단위는 대조군에 대한 각 활성도의 백분율로 표시하였다.

#### 4. 간 조직의 reduced glutathione(GSH) 함량

Glutathione의 함량은 Ellman(1959)의 방법에 준하였다. 간 조직 마쇄균질액 일정량에 4% sulfosalicylic acid 0.5 ml를 가하고 원심분리한 후 상정액 일정량을 0.1 mM 5,5'-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid)를 함유한 0.1M sodium phosphate buffer(pH 8.0)에 넣고 반응시켜, 이때 생성된 p-nitrothiophenol을 측정하였다. GSH 함량은 간 조직 g당  $\mu\text{mole}$ 로 표시하였다.

#### 5. 간 조직의 단백질 정량

단백질의 정량은 Lowry 등 (1951)의 방법에 준하여 bovine albumin을 표준품으로 하여 측정였다.

#### 6. 요 중 hippuric acid 정량

요 중 hippuric acid 정량은 high performance liquid chromatography를 사용하였으며, Kiyoshi 등(1988)의 방법에 따라 소변 200  $\mu\text{l}$ 를 acetonitrile로 3배 희석한 다음, 원침하여 얻은 상정액 5  $\mu\text{l}$ 를 column에 주입한 후 이동상은 water-methanol acetic acid(80:20:0.2, V/V/V)를 사용하였으며, 유속은 1 ml/min으로 조정하여 분리한 hippuric acid를 UV-detector로 235 nm에서 측정하였다. 이때 hippuric acid의 농도 산출은 standard를 사용하여 작성된 chromatogram의 면적을 사용하여 비례적으로 산출하였으며, 동일 시료 중 creatinine 측정은 jaffe 반응을 이용한 Butler(1976)의 방법에 준하였다. 단위는 hippuric acid g/creatinine g로 나타내었다.

#### 7. 간 조직의 병리 조직 검사

10% formalin에 고정된 조직편을 paraffin에 포매하여 4  $\mu\text{m}$ 의 두께로 박절하고 hematoxylin-eosin 염색 (Degertekin 등, 1986)을 한후 광학현미경으로 관찰하였다.

#### 8. 성적검정

실험 성적의 통계처리는 student's t-test(Scheffler, 1980)를 이용하여 상호비교하였다.

### III. 결 과

#### 1. 성장 기간중 체중 변동

흰쥐를 5% 알콜로 60일 동안 음용시키는 기간 중 체중 변동을 나타낸 것은 Fig. 1과 같다. 대조군은 처음 체중의 약 62% 증가 되었으나 알콜 섭취군은 약 43% 증가되어 대조군 보다 체중 증가율이 다소 낮았다.

#### 2. 요 중 hippuric acid 함량 변동

흰쥐에 toluene 투여시 ethanol 전처치가 24시간 요 중 hippuric acid 농도에 미치는 영향을 나타낸 것은 Table 1과 같다.

Toluene만 투여한 실험군은 대조군에 비하여 요 중 마요산 농도가 약 14배의 현저한 증가를 보였으며, ethanol을 전처치한 다음 toluene을 투여한 군 역시 대조군에 비해 약 22배의 현저한 증가를 나타내었다. Ethanol 전처치 후 toluene 투여군이 toluene만 투여한

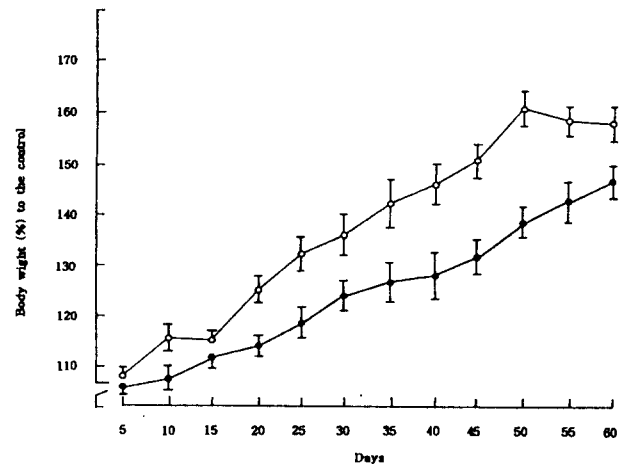


Fig. 1. Two month weight gains in rats fed 5% ethanol or water. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 30 rats. ○; Control, ●; Alcohol.

Table 1. Effect of alcohol pretreatment on the urinary hippuric acid concentration in toluene-treated rats.

Groups	Urinary hippuric acid concentration
Control	0.43 $\pm$ 0.06
Ethanol	0.35 $\pm$ 0.07
Toluene	5.89 $\pm$ 0.71 *** <sup>a)</sup>
Ethanol+Toluene	9.31 $\pm$ 0.80 *** <sup>a)</sup> , ** <sup>b)</sup>

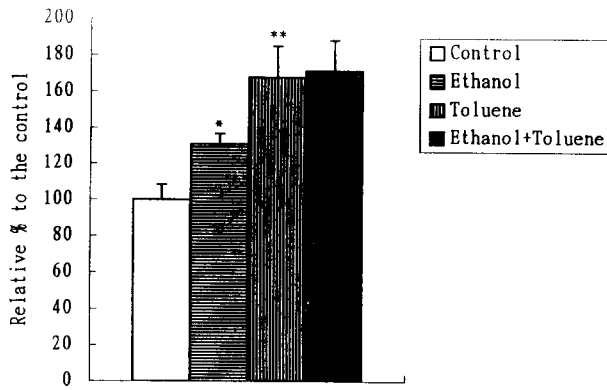
The assay procedure was described in experimental methods  
Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 6 rats

<sup>a)</sup> Significantly different from the control group

<sup>b)</sup> Significantly different from the toluene treated group

(\*\*, p<0.01, \*\*\*, p<0.001)

Unit: hippuric acid g/creatinine g



**Fig. 2.** Effect of ethanol pretreatment on the hepatic aniline hydroxylase activity in toluene-treated rats. The assay procedure was described in experimental methods. Each value represents the mean  $\pm$ S.E. of 6 rats. Each value describes the relative % to the control group. Significantly different from the control group (\*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$ )

실험군보다 요중 마노산의 증가율이 높았다.

### 3. 간 조직의 aniline hydroxylase 활성도 변동

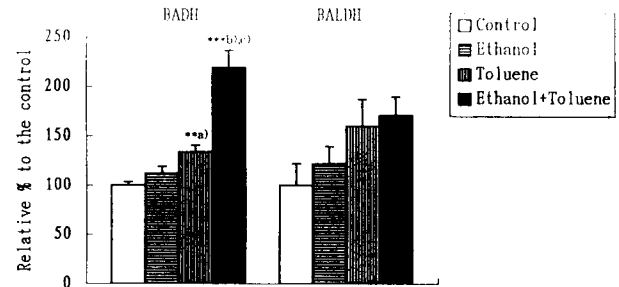
흰쥐에 ethanol을 전처치한 다음 toluene 투여시 간 조직의 aniline hydroxylase 활성도 변동을 나타낸 성적은 Fig. 2와 같다.

Ethanol 전처치군은 대조군에 비하여 간조직 aniline hydroxylase 활성도는 약 31%의 유의한( $p < 0.05$ ) 증가를 보였다. Toluene만 투여한 실험군에 있어서 본 효소의 활성도는 대조군에 비하여 약 68%의 유의한( $p < 0.01$ ) 증가를 나타내었다. 그러나 ethanol 전처치군과 toluene 투여군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다.

### 4. 간조직중 benzylalcohol dehydrogenase 활성도 변동

흰쥐에 ethanol을 전처치한 다음 toluene을 투여한 경우 간 조직의 benzylalcohol dehydrogenase 활성도를 Fig. 3에 나타내었다.

Ethanol을 전처치 함으로서 간 조직의 benzylalcohol dehydrogenase 활성도는 대조군에 비해 약 12% 증가되는 경향을 보였다. Toluene 투여군은 대조군에 비하여 본 효소 활성도가 약 33%의 유의한( $p < 0.01$ ) 증가를 나타내었다. 특히 실험동물에 toluene 투여시 ethanol 전처치한 경우에 있어서 본 효소의 활성도가 toluene만 투여한 경우 보다 약 64%의 유의한( $p < 0.001$ ) 증가를 보였다.



**Fig. 3.** Effect of ethanol pretreatment on the hepatic benzylalcohol dehydrogenase (BADH) and benzaldehyde dehydrogenase (BALDH) activities in toluene-treated rats. The assay procedure was described in experimental methods. Each value represents the mean  $\pm$ S.E. of 6 rats. Each value describes the relative % to the control group. a) Significantly different from the control group. b) Significantly different from the toluene treated group. c) Significantly different from the ethanol treated group. (\*\*;  $p < 0.01$ , \*\*\*;  $p < 0.001$ )

### 5. 간조직 중 benzaldehyde dehydrogenase 활성도 변동

흰쥐에 toluene 투여시 ethanol 전처치한 간조직 중 benzaldehyde dehydrogenase 효소 활성도에 미치는 영향을 나타낸 성적은 Fig. 3과 같다.

Ethanol 전처치군은 간조직 중 benzaldehyde dehydrogenase 활성도가 통계적인 의의는 없지만 대조군에 비하여 약 22% 증가되었다. 그리고 toluene만 투여한 군과 ethanol 전처치 후 toluene 투여군 모두 대조군에 비하여 본 효소 활성이 각각 60%, 70% 증가되었으며, 이때 본 효소의 활성도 증가율은 ethanol 전처치군이 toluene만 투여한 군 보다 다소 증가되었다.

### 6. 실험동물에 toluene 투여시 ethanol 투여가 체중당 간 무게와 간조직 중 단백질 및 glutathione 함량 변동에 미치는 영향

Toluene 투여군의 체중당 간 무게는 대조군에 비하여 약 17% 증가되는 경향을 보였으며 ethanol 전처치한 후 toluene 투여한 군은 약 13% 증가되었다. 이때 ethanol 투여군과 대조군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다. 간조직 중 단백질 함량은 ethanol 투여군, toluene 투여군 및 ethanol 전처치 후 toluene 투여군 모두 대조군에 비하여 약간 감소되는 경향을 보였다. 그러나 3개 군간에 별다른 차이를 볼 수 없었다. 간조직 중 glutathione 함량은 ethanol 투여한 군이 대조군에 비하여 약간 감소되었고, toluene 투여군 및 ethanol 전처치 후 toluene 투여군은 대조군 보다 다소 높게 나타났으나, to-

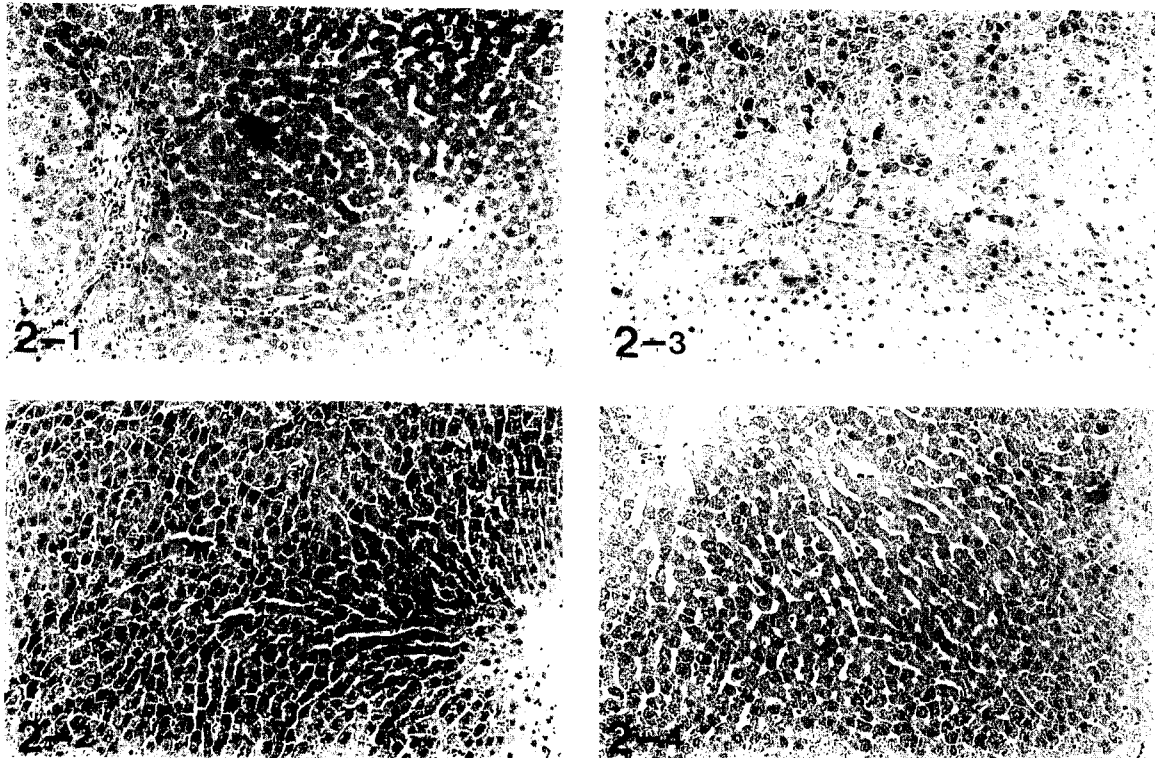
**Table 2.** The parameters of liver damage in toluene-treated or ethanol pretreated rats

Parameters	Groups			
	Control	Ethanol	Toluene	Ethanol+Toluene
Liver wt./Body wt.(%)	2.47±0.10	2.56±0.04	2.88±0.09	2.79±0.07
Liver protein <sup>1)</sup>	120.00±14.00	115.90±6.20	111.89±8.57	111.65±12.48
Hepatic glutathione <sup>2)</sup>	3.29±0.13	3.05±0.18	3.62±0.36	3.40±0.12

Other abbreviations are the same in table 1.

Unit : 1) mg/g of liver wt.

2)  $\mu$ mole/g of tissue



**Fig. 4.** Light microscopic findings of rat liver (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 100$ ).

2-1. Control. The hepatic parenchyma is well preserved.

2-2. Ethanol pretreated group. The hepatocytes are seen mild pyknotic changes.

2-3. Toluene treated group. The hepatocytes show mild hepatocytic swelling.

2-4. Toluene treated rats pretreated with ethanol. The hepatocytes show occasionally mild hepatocytic swelling and pyknotic changes.

luene 투여군과 ethanol 전처치군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다(Table 2).

#### 7. 병리 조직학적 소견

Ethanol 전처치군의 병리조직학적 소견은 간 조직에 pyknotic changes가 보일 뿐 별다른 병리 조직 변화는 없었다. Toluene만 투여한 실험군에서는 간 조직의 swelling이 관찰되었으며, ethanol을 전처치 후 toluene을 투여한 경우에는 간 조직의 swelling 정도가 toluene만 투여한 군 보다 오히려 낮았다(Fig. 4).

#### IV. 고 찰

생체 내에서 xenobiotics와 alcohol과의 상호 관련성에 관하여 많은 연구가 되어 왔다(Lamson 등, 1923; Klaassen과 Plaa, 1975; Strubelt, 1980; Sato 등, 1983). 특히 Nakajima 등 (1985)은 ethanol을 전처치하므로써 혈액으로부터 방향성 화합물의 배설이 촉진된다고 하였다.

본 실험에서 5% alcohol을 2개월 동안 섭취시킨 경우에 체중 증가율은 대조군에 비하여 다소 감소되었으나 간 손상의 지표로 이용되는 간 무게 및 혈청 alan-

ine aminotransferase 활성도와 병리 조직학적 검사소견에서 별다른 간손상은 관찰되지 않았다. 이러한 실험 모델로 부터 alcohol을 전처치한 toluene 투여군이 toluene만 투여한 실험군 보다 요 중 마노산 농도가 현저히 증가되는데 이것은 alcohol 전처치가 toluene 대사를 촉진시켜 줌을 암시하고 있다.

일반적으로 toluene 대사는 toluene 대사에 관여하는 효소들, 즉 cytochrome P-450에 상응하는 aniline hydroxylase (Hanqen과 Coon, 1976), benzylalcohol dehydrogenase 및 benzaldehyde dehydrogenase 등의 효소 활성도에 영향을 받고 있는 것으로 알려져 있다 (Toftgard와 Gustafsson, 1980; Ellenhorn과 Barceloux, 1988; Smith 등, 1980). 더우기 실험동물에 alcohol 투여시 cytochrome P-450 효소 활성을 촉진시킨다는 보고(Rubin과 Lieber, 1968; Smith 등, 1980)도 있다. 따라서 toluene 투여시 alcohol을 전처치 하므로써 요 중 마노산 농도가 증가되는 원인은 microsomal enzyme에 영향을 받기 때문일 것으로 생각된다.

본 실험에서 실험동물에 alcohol을 전처치 하므로써 cytochrome P-450에 상응하는 aniline hydroxylase 활성도(Hanqen과 Coon, 1976)가 증가되었다. 이것은 Smith 등 (1980)의 실험 결과와 유사하였다. 그러나 alcohol을 전처치 후 toluene을 투여한 군이 toluene만 투여한 실험군 보다 본효소 활성도가 증가되어야 되는데도 불구하고 두 군간에 별다른 차이를 관찰할 수 없었다. 이는 친전자성 물질이 효소단백질을 불활성화 한다는 보고(Weiner 등, 1979; 윤, 1990)를 고려해 볼 때 alcohol로 부터 대사된 acetaldehyde가 aniline hydroxylase 활성도에 영향을 미치기 때문일 것으로 사료된다.

최근 toluene 대사의 주된 수산화물질(hydroxylation product)이 benzylalcohol이라는 보고(Backes 등, 1993)와 본 실험에서 실험동물에 toluene 투여시 ethanol을 전처치 하므로써 benzylalcohol dehydrogenase 활성도 증가율이 toluene만 투여한 군에 비하여 현저히 증가된 결과는 ethanol을 전처치 하므로써 toluene으로 부터 benzylalcohol의 생성·촉진을 유도해 줌을 암시해 주고 있다. 또한 benzylalcohol dehydrogenase 활성도 증가는 benzylalcohol로 부터 benzaldehyde 생성을 유도하기 때문에 이물질의 대사 활성 효소인 aldehyde dehydrogenase 활성도 증가를 유도해 줄 것으로 생각된다. 그리고 benzaldehyde dehydrogenase 활성도 역시 toluene 투여시 ethanol을 전처치 하므로써 본 효소의 활성도 증가를 관찰할 수 있었다.

이상의 성적을 종합해 볼 때 실험동물에 toluene 투

여시 ethanol을 전처치 하므로써 요 중 마노산의 증가 원인이 toluene 대사에 관여하는 일련의 효소 활성도가 대체적으로 증가된 결과로 생각된다.

## V. 요약

Toluene 폭로시 ethanol 전처치가 toluene 대사에 어떠한 영향을 미치는지를 검토코자 흰쥐에 5% ethanol을 2개월간 섭취시킨 뒤 toluene을 체중 100g당 0.2ml (50% in olive oil)를 1일 간격으로 3번 투여한 후 처치하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Ethanol을 전처치한 실험동물에 있어서 간 조직의 병리 조직학적 검사와 간 protein, GSH 함량치는 대조군과 비교해 볼 때 별다른 간 손상이 관찰되지 않았다. 이러한 실험동물에 ethanol을 전처치한 후 toluene 투여군이 toluene 투여군 보다 요 중 마노산 농도가 유의하게 증가되었다. 간 조직 중 aniline hydroxylase 활성치는 ethanol을 전처치 하므로써 유의하게 증가되었다. 또한 toluene 투여군 및 ethanol 전처치한 다음 toluene 투여군 모두 본 효소 활성도가 대조군 보다 높았다. 이때 두군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다. 간 조직 중 benzylalcohol dehydrogenase 활성도는 ethanol 전처치군이 대조군 보다 높았으며 toluene 투여시 ethanol을 전처치 하므로써 본 효소 활성도가 toluene만 투여한 실험군 보다 유의하게 증가되었다. 한편 benzaldehyde dehydrogenase 활성도 역시 toluene 투여시 ethanol을 전처치 하므로써 본 효소 활성도가 다소 높았다.

이상의 실험성적을 종합해 볼 때 실험동물에 toluene 투여시 간 손상을 유도하지 않는 ethanol 전처치는 toluene 대사율을 오히려 촉진시키며 이는 toluene 대사에 관여하는 효소활성도를 유도하기 때문에 나타난 결과로 사료된다.

## 참고문헌

- Backes, W.L., Sequeira, D.J., Cawley, G.F., and Eyer, C.S.(1993): Relationship between hydrocarbon structure and induction of P-450 : Effects on protein levels and enzyme activities. *Xenobiotica*. **23**(12), 1325-66.
- Bergmeyer, H.U.(1974): *Methods of enzymatic analysis*. Vol. 1, PP. 428-429, Academic Press, New York and London.
- Bidlack, W.R. and Lowry, G.L.(1982): Multiple drug metabolism : p-nitroanisole reversal of acetone enhanced aniline hydroxylation. *Biochem. Phar-*

- macol.* **31**, 311-317.
- Black, M., and Billing, B.H.(1969): Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in liver disease. Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* **280**, 1266.
- Boor, J.W., and Hurtig, H.I.(1977): Persistent Cerebellar ataxia after exposure to toluene. *Ann. Neurol.* **2**, 440-442.
- Butler, A. R.(1976): The jaffe reaction identification of the coloured species. *Clin. Chim. Acta.* **59**, 227-232.
- Carulli, N., and Manenti, F.(1971): Microsomal oxidation of ethanol and the drug metabolizing system. Studies in animals and man : Metabolic changes induced by alcohol edited by GA Martini. Ch Bode. Berlin and New York. Springer-Verlag. PP. 93-99.
- Degertekin, H., Akadamar. K., Yates, R., Chen, I., Er-tan, A., and Vaupel, R.(1986): Light and electron microscopic studies of diet induced hepatic change in mice. *Acta. Anat.* **125**, 174-179.
- Eagon, P.K., Willet, J.E., and Seguiti, S.M.(1987): Androgen responsive functions of male rat liver : Effect of chronic alcohol ingestion. *Gastroenteology.* **93**, 1162-1169.
- Ellenhorn, M.J. and Barceloux, D.G.(1988): *Medical Toxicology.* Elsevier Science Publishing Company. USA. PP. 959-963.
- Ellman, G.L.(1959): Tissue sulfhydryl group. *Biochem. Biophys.* **82**, 70-77.
- Hanqen, D.A. and Coon, M.J.(1976): Properties of electrophoretically homogenous phenobarbital-inducible and  $\beta$ -naphthoflaven inducible forms of liver microsomal cytochrom P-450. *J. Biol. Chem.* **251**, 7929.
- Hayden, J.W., Peterson, R.G. and Bruckner, J.V. (1977): Toxicology of toluene(methyl benzene) : Review of current literature. *Clin. Toxicol.* **II**, 549-559.
- Hodgson, E.(1987): Modification of metabolism, in "Modern Toxicology" (E. Hodgson and P.E. Levi eds). PP. 85-121, Elsevier, NEW YORK.
- Kato, R.(1977): Drug metabolism under pathological and abnormal physiological states in animals and man. *Xenobiotica.* **7**(1-2), 25-92.
- Kiyoshi. K., Yukio, H., Keiko, K., and Takashi, I. (1988): Determination of benzoic acid and hippuric acid in human plasma and high performance liquid chromatography. *J. chromatography.* **425**, 67-75.
- Klaasen, C.D., and Plaa, G.L.(1975): Reactive effect of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney functions in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **10**, 119.
- Knox, J.W. and Nelson, J.R.(1966): Permanent encephalopathy from toluene inhalation. *N. Engl. J. Med.* **275**, 1494-1496.
- Korsak, Z., Sokai, J.A. and Swiercz, R.(1991): The toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals : Blood toluene and m-xylene during single and combined exposure in rats. *Pol. J. Occp. Med.* **4**(4), 377-381.
- Lamson, P.D., Gardner, R.K., and Gustafson, E., et al.(1923): The pharmacology and toxicology of carbon tetrachloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **22**, 215.
- Liira, J., Riihimaki, V., and Engstromk.(1990): Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethyl ketone in man. *Br. J. Ind. Med.* **47**, 325-330.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.S., Farr, A.L., and Randall, R.J.(1951): Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- Morris, R.J.(1987): Toluene and hepatotoxicity. *J. Occup. Med.* **31**(12), 1014-1015.
- Motayama, Y.(1979): Studies of human liver bilirubin-glycosyl transferase. Bilirubin UDP-xylosyl and UDP-glucuronyl transferase activities in diseased human liver. *Enzyme.* **24**(3), 158-162.
- Nakajima, T., Okuyama, S., Yonekura, I., and Sato, A.(1985):Effect of ethanol and phenobarbital administration on the metabolism and toxicity of benzene. *Chem. Biol. Interact.* **55**(1-2), 23-38.
- Pathiratne, A., Puyear, R.L. and Brammer, J.D. (1986): A comparative study of the effects of benzene, toluene and xylenes on their in vitro metabolism and drug-metabolizing enzymes in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **82**(2), 272-280.
- Rees, D.C., Knisely, J.S. and Jordan, S.(1987): Discriminative stimulus properties of toluene in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **88**, 97-104.
- Roh, J., Moon, Y.H. and Kim, K.Y.(1987): The cytogenetic effects of benzene and bone marrow cells in rats. *J. Yonsei. Med.* **28**(4), 297-309.
- Rubin, E., and Lieber, C.S.(1968): Hepatic microsomal enzymes in man and rats : Induction and inhibition by ethanol. *Science.* **162**, 690-691.
- Sato, A., Nakajima, T., and Koyama, Y.(1980): Effects of chronic ethanol consumption on hepatic metabolism of aromatic and chlorinated-hydrocarbons in rats. *Br. J. Ind. Med.* **37**, 382-386.
- Sato, A., Nakajima, T., and Koyama, Y.(1981): Dose-related effects of single dose of ethanol on the metabolism in rat liver of some aromatic and chlorinated hydrocarbons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **60**, 8-15.
- Sato, A., Nakajima, T., and Koyama, Y.(1983): In-

- teraction between ethanol and carbohydrate on the metabolism in rats liver of aromatic and chlorinated hydrocarbons. *Toxicol. Appl. pharmacol.* **68**, 242-249.
- Sato, A., Endohk., Kaneko, T., and Johanson, G. (1991): A simulation study of physiological factors affecting pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *Br. J. Ind. Med.* **48**, 342-347.
- Stott, W.T., Quast, J.F., and Watanabe, P.G.(1982): The pharmacokinetic and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicology and applied pharmacology.* **62**, 137-152.
- Satran, R., and Dodson, V.(1963): Toluene habituation. *N. Engl. J. Med.* **268**, 719-72.
- Scheffler, W.C.(1980): Statistics for the biological sciences. PP. 84-89. Menlo Park. Addison- Wesley Publishing Company. PP. 84-89.
- Schoene, B., Fleischman, R.A., and Remmer, H. (1978): Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **4**, 65.
- Smith, A.C., Freeman, R.W. and Harbison, R.D. (1980): Ethanol enhancement of cocaine-induced hepatotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* **30**, 453-458.
- Stachow, C.S., Stevenson I.L., and Day, D.D.(1967): Purification and properties of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-specific benzaldehyde dehydrogenase from *Pseudomonas*. *J. Biol. Chem.* **242**, 5294-5300.
- Strubelt, U.(1980): Interactions between ethanol and other hepatotoxic agents. *Biochem. Pharmacol.* **29**, 1445.
- Toftgard, R. and Gustafsson, J.A.(1980): Biotransformation of organic solvents. A review *Scand. J. Work Environ. Health.* **6**, 1-18.
- Vessey, D.A.(1980): Hepatic metabolism of drugs and toxin, In "Hepatology." (D. Zakin and T. D. Boyer, eds.). PP. 197-230, W.B.saunders Co. Philadelphia.
- Weiner, H., Tank, A.W., Von Warburg, J.P., and Weber, S.(1979): Interactions of aldehyde and protein. Abstr. Int. Symp. Alcohol Aldehyde Metab. Syst. 3rd., PP. 264.
- Williams, R.L. and Benet, L.Z.(1982): Hepatic function and Pharmacokinetics, In "Hepatology." (D. Zakin and T. D. Boyer, eds). 230-246, W.B. Saunders Co. Philadelphia.
- Wilson, H.K., Robertson, S.M., Waldron, H.A., Gompertz, D.(1983): Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br. J. Ind. Med.* **40**, 75-80.
- Zilly, W., Richter, E., and Rietbrock, N.(1975): Pharmacokinetics and metabolism of digoxin and  $\beta$ -methyl-digoxin-12 alpha-3H in patients with acute hepatitis. *Clin. Pharmacol. Ther* **17**, 302-309.
- 윤종국.(1990): Comparison of guanase activity in small intestine with that in liver of CCl<sub>4</sub>-treated rats. 연구논문(계명대학교 기초과학연구소). 7(1), 125-135.