대한산업의학회지 제 14 권 제 3 호 (2002년 9월)
Korean J Occup Environ Med, 2002;14(3):257-269

Trichloroethylene의 대사 및 간독성에 diethyldithiocarbamate가 미치는 영향

중앙대학교 의과대학 예방의학교실

최병선 · 박정덕 · 홍연표

— Abstract —

The Effects of Diethyldithiocarbamate on the Metabolism and Hepatotoxicity of Trichloroethylene

Byung-Sun Choi, Jung-Duck Park, Yeon-Pyo Hong

Department of Preventive Medicine and Community Health, College of medicine, Chung-Ang University

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the trichloroethylene (TCE) metabolism, acute toxicity, and the effects of diethyldithiocarbamate (DDTC) on the acute toxicity in TCE-intoxicated rats.

Methods: TCE was administered orally at doses of 600, 1,200 and 2,400 mg/kg of body weight following pretreatment with either saline or 500 mg/kg of DDTC. 12 hours after administration of TCE, the concentrations of TCE, trichloroacetic acid (TCA) and trichloroethanol (TCEOH) in the blood and solid organs, and the histopathological changes in each organ were examined.

Results: The level of CYP2E1 markedly decreased in the DDTC-pretreated groups. The CYP2E1 content in the TCE-treated rats increased in a dose-dependent manner. The concentrations of TCE and TCEOH were highest in the liver, and the level of TCA was highest in the blood. The DDTC-pretreated rats had a markedly increased level of TCE and decreased levels of TCA and TCEOH, than the rats pretreated with saline. These findings indicated that CYP2E1 was important in the metabolism of TCE. From the histopathological findings, centrilobular necrosis was observed in the livers of the TCE-treated rats, but no significant change was found in those rats pretreated with DDTC.

Conclusions: DDTC is considered to be effective in protecting TCE-induced hepatic damage because it inhibits the TCE metabolism.

Key Words: Trichloroethylene, Cytochrome P450 2E1, Diethyldithiocarbamate, Metabolism, Protective agents

〈접수일: 2002년 7월 25일, 채택일: 2002년 8월 21일〉

교신저자: 최 병 선 (Tel: 02-820-5692) E-mail: bschoi@cau.ac.kr

서 론

트리클로로에틸렌(Trichloroethylene, TCE)은 Triclene, Vitran 등과 같은 상품명으로도 불리우는 불연성의 무색 액체로, 1908년에 상업적으로 합성된 이후, 탁월한 탈지 효과로 인하여 자동차나 금속 산업장에서 금속기계제품의 세척제로 널리 사용되고 있다. TCE은 또한 페인트, 살충제, 접착제, 광택제, 페인트 제거제, 윤활유 그리고 섬유 세척제 등의 첨가물이나, polyvinyl chloride, 연소 지연제, 냉각제 등의 생산에 있어 중간산물로 사용되기도 하며(Wat-ers et al., 1977), 과거에는 마취제 및 3차 신경염 치료제 뿐 아니라 커피나 홍차의 카페인 추출제로 사용되기도 하였다(Motohashi et al., 1999a).

우리나라에서도 다양한 산업과 공정에서 사용되고 있어, 1999년의 경우, 1000 여개소에서 약 5,000명의 근로자가 TCE에 노출되고 있는 것으로 보고되고 있으며, 사용량도 15,000 여톤에 이르고 있다(노동부, 2000). 최근 TCE의 유해성이 입증되면서 그 사용량이 감소하는 추세에 있으나, 이제까지의 광범위한 사용으로 산업장 뿐 아니라 지하수, 대기, 토양 등의 환경을 오염시켜(Davidson & Beliles, 1991), 일반인의 인체 조직 내에서도 흔히 검출되고 있으며(IARC, 1995), 이로 인한 인체의 유해성에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다.

특히 마우스나 쥐의 간, 폐나 신장에서 악성종양을 일으키는 것으로 보고되면서(NCI, 1976), 저농도 장기간의 노출이 인체에 악성종양을 일으킬 것인가에 대하여 관심을 갖게 되었다.

TCE의 급성 효과로 중추신경 억제, 심장 기능의 장애와 간독성, 신독성 등이 동물실험에서 관찰되었으며(Davidson & Beliles, 1991), 직업적으로 폭로된 사람에서도 유사한 효과가 관찰되었다(Baerg & Kimberg, 1970; Phoon et al., 1984; David et al., 1989). 만성 폭로는 마우스의 간과 폐에 종양을 일으키며, 수컷 쥐의 신장에 종양을 일으킨다고 하였다(Fukuda et al., 1983; Motohashi et al., 1999b). TCE 노출 근로자를 대상으로 수행한 역학조사에서, Spirtas 등(1991)은 다발성 골수종, non-Hodgkin's lymphoma, 간암 및 담도계암의 발생이 증가한다고 보고하였으며, 이 외에도 피부암(Axelson et al., 1994), 자궁경부암(Anttila et al., 1995), 신장암(Henschler et al., 1995)의 발생 증가를 보고하였으나, 연구 대상자가 적고, 관찰기간이 짧으며, 노출에 대한 적절한 평가가 이루어지지 않아 인체의 발암성에 대한 증거로는 불충분하다(Kaneko et al., 1997). 한편 오염된 음용수로 인한 TCE의 경구폭로는 소아 백혈병의 발생을 증가시키고(Cutler et al., 1986; Cohn et al., 1994), 면역학적인 변화(Kilburn & Warshaw, 1992)와 신경관 결손(neural tube defect), 구강열(oral cleft)와 같은 성장 결핍의 발생을 증가시킨다고 하였으나(Bove et al., 1995) 이들 연구 결과에 대한 논란이 많다(Bruning et al., 1998).

TCE은 호흡기나 위장관을 통하여 빠르게 흡수되며, 간의 microsome에 있는 cytochrome P450에 의해서 chloral hydrate(CH)로 대사되며 이는 산화되어 trichloroacetic acid(TCA), dichloroacetic acid (DCA)로 되거나, trichloroethanol (TCEOH)로 환원되어 소변을 통해 배설되며 이러한 대사물이 TCE의 독성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Fig. 1, van Duuren & Banerjee, 1976; Bull et al., 1993; Barton et al., 1999). 이 대사 경로에서 대사속도를 결정하는 단계는 TCE이 chloral로 산화되는 단계로 여기에 주로 작용하는 효소는 cytochrome P450 2E1(CYP2E1)으로 알려져 있으며 이밖에 CYP1A이나 CYP 3A 계열도 관련이 있는 것으로 알려져 있다. TCE의 또 다른 대사 경로는 glutathione S-transferase (GST)에 의한 환원과정으로 간에 있는 GST에 의해 S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione으로 대사되며 이는 매우 소량이기는 하지만 신독성에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Allemand et al., 1978; Birner et al., 1993; Lash et al., 1995; Cummings et al., 2000).

그러나 아직 TCE의 독성 기전은 충분히 규명되고 있지는 못한 실정이다. 한편 체내에 들어온 유해물질의 독성 효과에 대한 연구에 있어서 그 물질 및 대사물질의 체내 분포 및 축적량에 대한 자료는 독성기전 및 표적장기에 대한 연구에 있어 매우 중요하나, 지금까지 이루어진 TCE에 대한 연구는 TCE 투여로 인한 cytochrome P450의 활성도에 관한 연

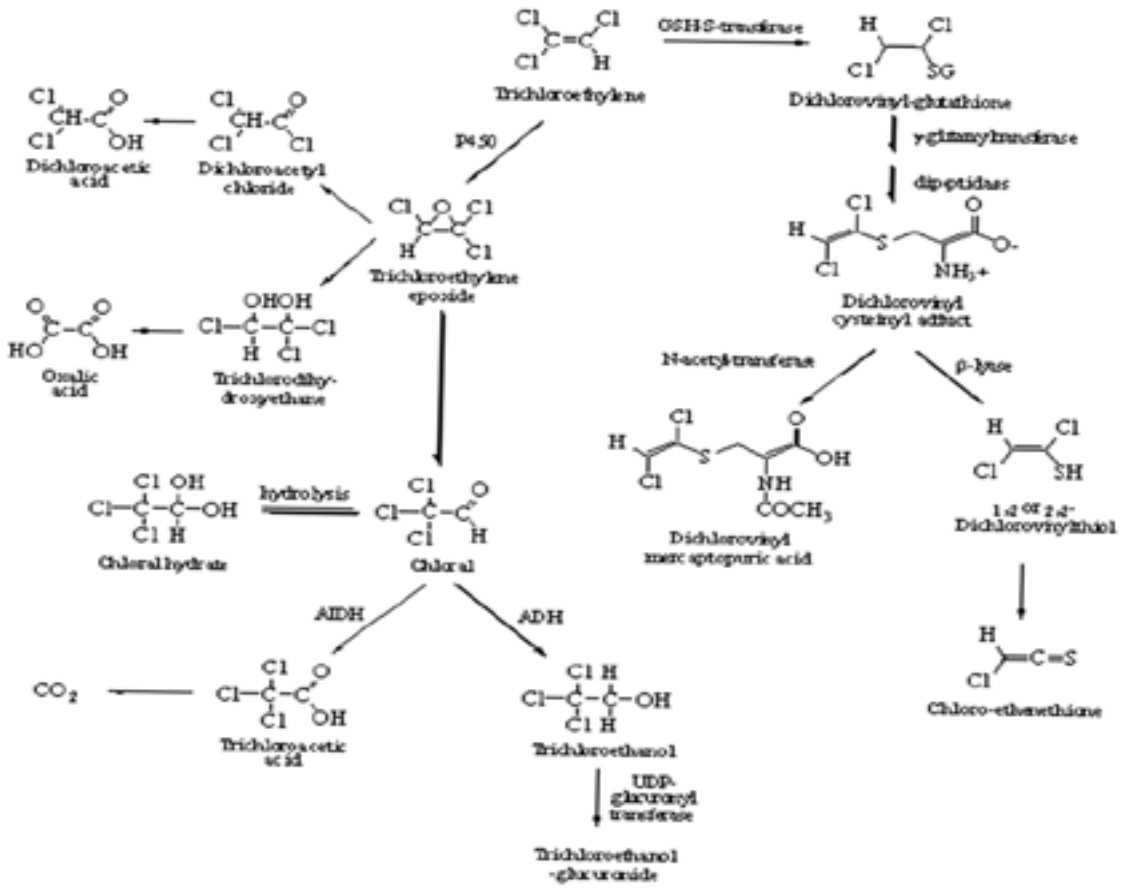

Fig. 1. Scheme of metabolic pathway of trichloroethylene in mammals.

구(Costa et al., 1980; Kawamoto et al., 1988; 김기웅 등, 1994; Hanioka et al., 1997)와 cytochrome P450 유도 물질인 ethanol과 phenobarbital 투여에 따른 TCE의 대사(Sato & Nakajima, 1985; Cluet et al., 1986; 이경종 등, 1993; 강은용 등, 1998)와 독성 및 발암성의 차이에 관한 연구(Okino et al., 1991), TCE 및 TCE 대사물의 약동학적(pharmacokinetics) 연구가 있었을 뿐(Abbas & Fisher, 1997; Fisher et al., 1998; Greenberg et al., 1999; Lee et al., 2000a; Lee et al., 2000b), TCE 급성 폭로로 인한 TCE 및 TCE 대사물질의 체내 분포와 급성 독성효과, CYP2E1 억제제에 의한 급성독성의 보호효과에 대한 연구는 매우 부족하다.

이에 본 연구는 TCE 급성 폭로에 따른 TCE과 TCE 대사물의 체내 분포양상 및 양-반응관계를 조직병리학적 소견과 함께 규명하고, TCE 독성 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 CYP2E1 효소의 억제제인 diethyldithiocarbamate(DDTC) 투여에 따른 TCE 대사의 변화와 이로 인한 독성의 변화를 관찰하여 TCE 독성 기전에 있어 CYP2E1이 미치는 영향에 대하여 밝히고자 한다.

대상 및 방법

1. 시약

Trichloroethylene(TCE), trichloroacetic acid (TCA), methyltbutyl ether(HPLC grade), ethyl acetate(HPLC grade), tris, sucrose 및 bovine serum albumin은 Sigma Chemical Co.(U.S.A.) 제품을, dichloroacetic acid(DCA),

trichloroethanol(TCEOH), 2,2-dichloropropionic acid, dimethyl sulfate, sodium hydrosulfite는 Aldrich Chemical Co.(U.S.A.) 제품을, n-hexane과 ethanol은 HPLC grade 시약을 사용하였고, 그 외의 시약은 1급 시약을 사용하였다.

2. 실험동물 및 처치

본 연구에 사용된 실험동물은 6 주령, 180-200 g의 SPF(specific pathogen free) Sprague-Dawley계 수컷 쥐로, 국립독성연구소로부터 분양받아 1주일 전부터 온도 23±2 ℃, 습도 50±5 %, 채광 12시간인 사육장에서 사육하여 특별한 이상이 없음을 확인한 다음 실험에 사용하였다.

실험동물은 대조군, TCE 투여군, DDTC 전처리 후 TCE 투여군으로 구분하여, TCE 투여군에는 TCE 투여 1시간 전 생리식염수를 0.5 ml 씩 경구투여하고, 600, 1,200, 2,400 mg/kg TCE을 olive oil에 용해시켜 경구투여하였고, DDTC 전처리 후 TCE 투여군에는 500 mg/kg의 DDTC를 경구투여하고 1시간 후에 600, 1,200, 2,400 mg/kg TCE을 olive oil에 용해시켜 경구투여하였다. 대조군에는 0.5 ml의 생리식염수와 500 mg/kg의 DDTC를 각각 투여하고 1시간 경과 후 TCE 투여군과 동일한 양의 olive oil을 경구투여하였다. 대조군 및 투여군 쥐는 TCE을 투여하고 12시간 경과 후, 경추탈골에 의하여 희생시키고, 즉시 개복하여 심장 천자로 혈액을 채취하고, 간, 신장, 폐, 심장, 대뇌와 고환을 적출하여 시료로 사용하였다. 각각의 실험군은 4마리로 하였다.

3. 연구방법

(1) 간세포 microsome 분획의 분리

간세포 microsome은 Lambert와 Freedman (1985)의 방법을 다소 수정하여 분리하였다. 즉 실험동물을 희생시킨 후 즉시 간을 적출하여 4℃ 이하로 냉각된 생리적 식염수로 2~3회 씻어 혈구를 제거하고 조직을 잘게 썰은 후, 0.25 M sucrose, 25 mM KCl, 5 mM $MgCl_2$를 함유한 Tris-HCl(pH 7.5) 용액을 4배 용량 첨가하여, Potter-Elvehjem 조직분쇄기로 2회 균질화하였다. 균질화 된 간조직은 680×g에서 10분간 원심분리(Mega 17R, Hanil, Korea)하여 그 상등액을 취하고 이를 12,000×g에서 10분간 원심분리 하여 postlysosomal 상등액을 얻은 뒤 다시 100,000×g에서 60분간 초고속원심분리(Optima XL-100K Ultracentrifuge, Beckman, U.S.A.)하였다. 이렇게 하여 얻은 microsomal pellet은 0.15 M Tris-HCl(pH 8.0) 용액으로 균질화 한 후 다시 100,000×g에서 30분간 원심분리 하여 남은 pellet를 0.25 M sucrose로 재부유시켜 microsome 분획을 얻었다. 이때 microsome의 단백질 함량은 20 mg/ml 정도되게 하였다. 분리한 microsome은 0.5 ml 씩 분주하여 -80 ℃에 보관한 후 단백질 및 cytochrome P450 정량과 면역항체 실험을 수행하였다.

(2) 단백질과 cytochrome P450 정량

간세포 microsome의 단백질은 Lowry 등(1951)의 방법에 의하여 정량하였으며 표준용액으로는 bovine serum albumin을 사용하였다.

Cytochrome P450의 정량은 Omura와 Sato (1964)의 방법에 따라 측정하였다. 0.3 ml의 microsome에 0.05 M Tris-HCl(pH 7.4) 완충액을 5.7 ml넣어 2개의 cuvette에 2등분 한 후 분광광도계(UVKON 930, Kontron Inst., Switzland)로 450 nm와 500 nm에서 흡광도를 측정한 후 일산화탄소를 1분간 bubbling(1 bubble/sec)시키고 $Na_2S_2O_4$를 소량 넣어 450 nm와 500 nm에서 흡광도 차이를 측정하여 몰흡광계수 91 mM^{-1} cm^{-1}를 이용하여 계산하였다.

(3) Western Immunoblot 분석

간세포 microsome에 대한 전기영동은 Laemmli (1970) 방법에 의해서 sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel(SDS-PAGE, 12 %)을 만든 후 시료 10 ㎍을 loading하여 실시한 후, Schleicher & Schuell사의 nitrocellulose transfer membrane(Protran®)을 microsomal 단백질이 분리된 gel 위에 올려 놓고 100V에서 1시간30분 동안 nitrocellulose transfer membrane으로 이적시켰다.

Western immunoblot 분석은 Amersham사의 rat cytochrome P450 2E1 ECL western blotting kit를 이용하여 chemiluminescence 방법으

로 실시하였고, 여기서 나온 결과는 Image analysis software(Bio-profil, France)를 이용하여 대조군에서 나타난 band를 기준으로 반정량화하였다.

(4) 조직 내 TCE 및 TCE 대사물의 분석

TCE과 TCE 대사물인 TCEOH(total), TCA의 정량은 Abbas와 Fisher(1997)의 방법을 다소 수정하여 측정하였다.

혈액 내 TCE 측정을 위해 0.2 ml의 혈액이 든 뚜껑 달린 vial에 0.1 ml ethanol(100 %), 0.1 ml 증류수, 2 ml methyltbutyl ether와 0.1 ml lead acetate(20 %)를 첨가하여 잘 섞은 뒤 -80 ℃에서 3일간 보관하였다. 녹은 시료를 실온에서 30분간 교반한 후, 10 ℃, 2,500 rpm으로 15분간 원심 분리(Mega 17R, Hanil, Korea)하여 methyltbutyl ether 층을 GC vial로 옮겨 가스크로마토그래피로 분석하였다. 조직은 0.2 g을 뚜껑 달린 vial에 옮기고 식염수 0.76 ml를 넣어 polytron 조직분쇄기(Ultra-Turrax T25, Janke & Kunkel, Germany)로 균질화 한 후 0.04 ml lead acetate (20 %), 0.1 ml ethanol(100 %)과 1.4 ml methyltbutyl ether를 첨가하여 잘 섞은 뒤 -80℃에서 3일간 보관하고 혈액과 동일한 전처리 과정을 거쳐 분석하였다.

TCEOH(total), TCA의 분석을 위해 0.2 g의 조직을 0.4 ml의 lead acetate(20 %)가 들어 있는 뚜껑 달린 vial에 넣은 후 polytron 조직분쇄기(Ultra-Turrax T25, Janke & Kunkel, Germany)로 균질화하여 -80 ℃에서 3일간 보관하였다. 혈액은 0.2 ml를 취하여 0.2 ml의 lead acetate(20 %)가 들어있는 뚜껑 달린 vial에 넣은 후 -80 ℃에서 3일간 보관하였다. 여기에 0.1 ml의 2,2-dichloropropionic acid(internal standard, 10 ㎍/ml)와 0.5 ml의 농황산을 첨가하고 30분 경과 후 0.1 ml의 dimethyl sulfate를 첨가하여 즉시 뚜껑을 닫았다. 시료가 든 vial을 60℃에서 30분간 교반시킨 뒤 1 ml의 n-hexane을 첨가하여 40 ℃에서 1시간 다시 교반시키고 이를 10 ℃, 2,500 rpm으로 15분간 원심분리(Mega 17R, Hanil, Korea)하여 n-hexane 층을 GC vial로 옮겨 가스크로마토그래피로 분석하였다.

모든 시료는 전자포획 검출기(ECD)가 장착된 가스크로마토그래프(HP5890, Hewlett Packard, U.S.A.)와 HP 3396A integrator(Hewlett Packard, U.S.A.)를 이용하여(Table 1)의 분석조건으로 분석하였다.

Table 1. Optimal GC condition for analysis of trichloroethylene (TCE), trichloroacetic acid (TCA) and trichloroethanol (TCEOH)

TCE	
column	Vocol(Supelco, Bellefonte, PA), 30 m×0.53 mm
carrier gas	N_2(11.5 ml/min)
make up gas	N_2(25 ml/min)
oven temperature	initial: 50 ℃, isothermal
injector temperature	175 ℃
detector temperature	300 ℃
TCEOH(total), TCA	
column	DB Wax (J & W Scientific, Folsom, CA), 25 m×0.53 mm
carrier gas	N_2(5.5 ml/min)
make up gas	N_2(24.5 ml/min)
oven temperature	initial: 80 ℃(6 min), final: 140 ℃(10 min), 15 ℃/min
injector temperature	175 ℃
detector temperature	300 ℃

(5) 조직 표본 제작

적출한 장기(간, 신장, 폐, 심장, 대뇌, 고환)의 일부를 10 % formalin 용액에 24시간 동안 침적 고정한 다음, 통상적인 조직처리과정을 거쳐 paraffin 포매하였다. 이것을 5 ㎛ 두께로 절편을 만들어 hematoxylineosin으로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

(6) 자료 분석

모든 자료는 SAS package(version 6.12)를 이용하여 분석하였다. TCE 투여량과 DDTC 전처리 여부에 따른 간세포 microsome 단백질, cytochrome P450, CYP2E1 함량과 각 조직 내 TCE 및 TCE 대사물의 농도 차이는 비모수검정인 Kruskal-Wallis test와 Wilcoxon rank sum test를 시행하였다. TCE 투여량에 따른 혈액과 각 조직내 TCE 및 TCE 대사물의 농도의 변화는 상관분석을 실시하여 분석하였다.

결 과

1. 간세포 microsome 단백질과 cytochrome P450의 변화

간세포 microsome의 cytochrome P450 함량은 TCE 투여군에서 각각 0.92±0.04, 0.99±0.08, 0.97±0.17 nmol/mg protein으로 대조군의 0.86±0.17 nmol/mg protein에 비하여 1,200 mg/kg 이상 투여시 다소 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.47, Table 2). DDTC 전처리 후 TCE 투여군에서도 0.73±0.10, 0.66±0.07, 0.66±0.09 nmol/mg protein으로 DDTC만 투여한 쥐에서의 0.63±0.17 nmol/mg protein과 차이가 없었다(p=0.62). 대조군에서는 DDTC 전처리 여부에 따른 cytochrome P450 함량의 차이가 없었으나, TCE 투여군은 DDTC 전처리군에서 cytochrome P450의 함량이 낮게 나타났다(p=0.03).

2. Western immunoblot 결과

TCE 투여군에서는 대조군보다 CYP2E1 함량이 증가하여 대조군에서 나타난 band의 밀도를 1로 보았을 때 각각 1.39±0.26, 1.55±0.34, 1.76±0.54로 투여량이 증가함에 따라 CYP2E1의 함량이 증가하였다(p=0.02, Table 3). CYP2E1의 억제제인 DDTC 전처리 후 TCE 투여군에서는 TCE 투여에 의한 차이가 나타나지 않았으며(p=0.33), 대조군 및 모든 TCE 투여 용량에서 DDTC 전처리한 군의 CYP2E1의 함량이 감소하였다(p=0.02~0.03).

3. 혈액과 조직내 TCE과 TCE 대사물의 분포 및 농도

쥐에 600, 1,200, 2,400 mg/kg의 TCE을 경구투여한 후 12시간에서의 TCE 및 TCE 대사물의 체내 분포양상은 Fig. 3-5와 같았다. 모든 TCE 투여량별 투여군에서 간 조직 내 TCE의 농도가 가장 높았고 혈액, 신장, 대뇌의 순으로 분포하였으며, 그 외의 조직은 투여 농도에 따라 다소 차이가 있었다(Fig. 3). TCE의 주 대사물인 TCA는 혈액에서 농도가 가장 높았고, 신장, 심장, 폐, 간, 대뇌, 고환 순이었다(Fig. 4). 총 TCEOH의 농도는 간, 신장, 폐,

Table 2. Cytochrome P450 levels in liver microsomes from controls and trichloroethylene (TCE)-treated rats with or without diethyldithiocarbamate (DDTC)

(nmol/mg protein)

Pretreatment	TCE doses (mg/kg)				p-value
	0	600	1,200	2,400	
Saline	0.86±0.17	0.92±0.04	0.99±0.08	0.97±0.17	0.47
DDTC	0.63±0.17	0.73±0.10	0.66±0.07	0.66±0.09	0.62
	0.11	0.03	0.03	0.03	

Each value represents the mean±SD

Table 3. CYP2E1 levels in liver microsomes from controls and trichloroethylene (TCE)-treated rats with or without diethyldithiocarbamate (DDTC)

Pretreatment	TCE doses (mg/kg)				p-value
	0	600	1,200	2,400	
Saline	1.00±0.00	1.39±0.26	1.55±0.34	1.76±0.54	0.02
DDTC	0.72±0.14	0.56±0.25	0.51±0.19	0.77±0.33	0.33
	0.02	0.03	0.03	0.03	

Each value represents the mean±SD

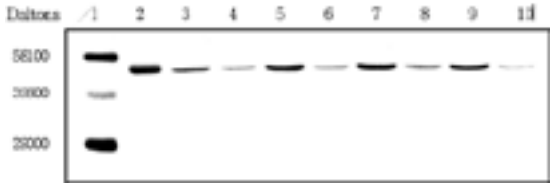

Fig. 2. Detection of cytochrome P450 2E1 in microsomal protein preparations from the livers of trichloroethylene (TCE)-treated rats with or without diethyldithiocarbamate (DDTC).
Lane 1: ECL molecular weight markers,
Lane 2: Ethanol treated rats, 5 ㎍,
Lane 3, 5, 7, 9: TCE (0, 0.6, 1.2, 2.4 g/kg) treated rats, 10 ㎍,
Lane 4, 6, 8, 10: DDTC & TCE (0, 0.6, 1.2, 2.4 g/kg) treated rats, 10 ㎍.

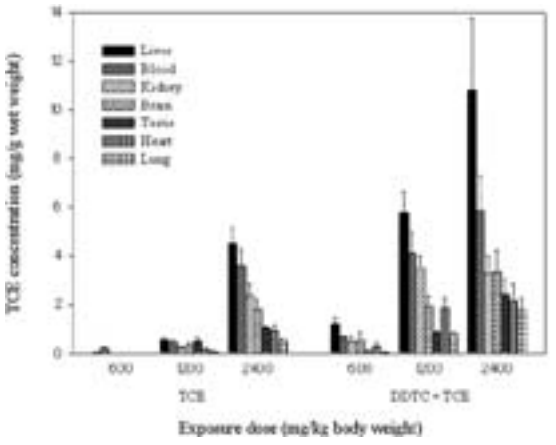

Fig. 3. Tissue distribution of trichloroethylene (TCE) at 12 hours after single oral administration of 600, 1,200, 2,400 mg/kg TCE with or without diethyldithiocarbamate (DDTC) to rats. Vertical bar indicates standard error.

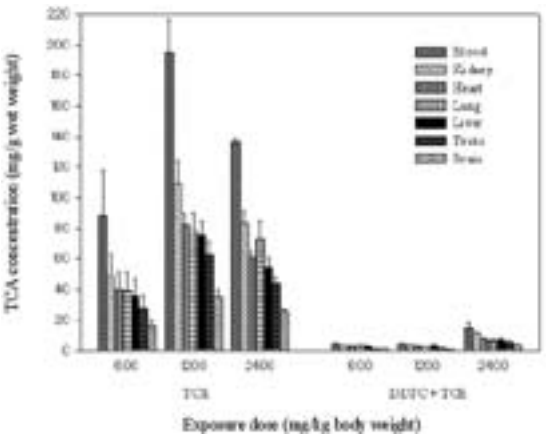

Fig. 4. Tissue distribution of trichloroacetic acid (TCA) at 12 hours after single oral administration of 600, 1,200, 2,400 mg/kg trichloroethylene (TCE) with or without diethyldithiocarbamate (DDTC) to rats. Vertical bar indicates standard error.

혈액, 심장, 대뇌, 고환 순으로 나타났으며, 간과 신장의 농도가 다른 조직에 비하여 매우 높았다(Fig. 5).

혈액 및 모든 조직 내 TCE 농도는 DDTC 전처리 군에서 현저하게 높게 나타났으며(Fig. 3, p=0.00~0.01), 두 군 모두에서 TCE 투여량이 증가함에 따라 직선적으로 증가하였다(p=0.01~0.03). TCA의 혈액 및 조직 내 농도는 DDTC 전처리 군이 TCE만 투여한 군보다 현저하게 감소하였으며(Fig. 4, p<0.01), TCE만 투여한 군에서는 1,200 mg/kg 투여군까지는 증가하였지만 2,400 mg/kg 투여군은 1,200 mg/kg 투여군보다 농도가 다소 감소하는 경향을 보였다(혈액: p=0.15, 간: p=0.12, 폐: p=0.16, 신장: p=0.12, 심장: p=0.05, 대뇌: p=0.04, 고환: p=0.08). DDTC 전처리 후 TCE 투여군에서는 투여량이 증가함에 따라 조직 내 TCA 농도가 증가하였다(Fig. 4, p=0.01~0.02). TCE의 주 대사물 중

하나인 총 TCEOH의 농도도 DDTC 전처리군에서 현저하게 감소하였으며(Fig. 5, $p<0.01$), TCE만 투여한 군에서는 투여량에 따라 TCEOH의 농도가 직선적으로 증가하였으나($p=0.01\sim0.03$), DDTC 전처리군에서는 TCE 투여량에 따른 변화가 없었다(Fig. 5, $p=0.06\sim0.84$).

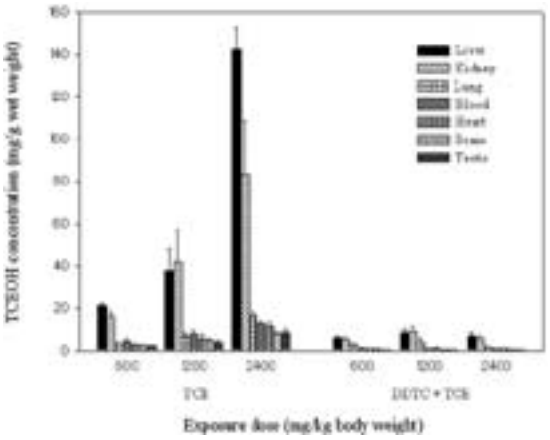

Fig. 5. Tissue distribution of trichloroethanol (TCEOH) at 12 hours after single oral administration of 600, 1,200, 2,400 ㎎/㎏ trichloroethylene (TCE) with or without diethyldithiocarbamate (DDTC) to rats. Vertical bar indicates standard error.

4. 조직병리학적 소견

TCE 투여군에서 1,200 mg/kg까지는 특기할 만한 조직병리학적 변화를 관찰할 수 없었으며, 2,400 mg/kg 투여군에서 간의 중심소엽에 국소적인 괴사가 관찰되었다(Fig. 6A). 그러나 DDTC 전처리 후 TCE 투여군의 간조직은 TCE 투여군에서 나타난 국소적인 괴사 소견이 관찰되지 않았다(Fig. 6B). 신장, 심장, 폐, 대뇌, 고환 조직에서는 모든 농도에서 어떠한 조직병리학적 이상소견도 관찰할 수 없었다.

고 찰

체내에 들어 온 이물질은 대부분 생전환을 통해 수용성을 증가시켜 체외로의 배설을 용이하게 하며, 이 과정을 통하여 대부분의 이물질들은 해독화되거나 독성이 약화된다(Parkinson, 1996). 하지만 어떤 물질은 생전환에 의해서 원래의 화학물질보다 독성이 더 강한 물질로 대사되며, 이러한 대사 활성화(metabolic activation) 과정은 사염화탄소, 클로로폼, 비닐 클로라이드, 트리클로로에틸렌 등과 같은 염화탄화수소 화합물의 독성 및 발암원성을 설명하는 중요한 기전이다(Masuda and Nakayama, 1982). 따라서 이들 물질의 생전환에 관여하는 효소에 대한 연구는 이들 물질의 독성이나 발암성 기전을 밝히는 데 있어서 매우 중요하다. TCE의 대사활성화에 주

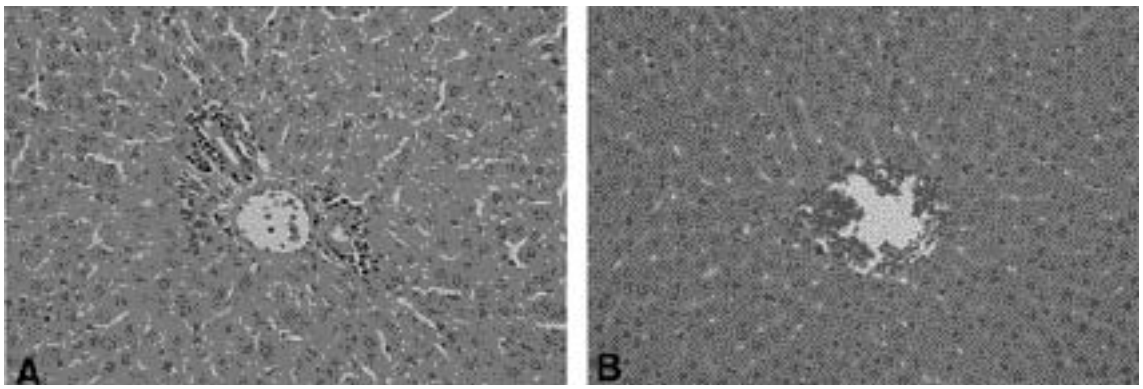

Fig. 6. Photomicrographs of liver 12 hr after trichloroethylene (TCE) exposure (Hematoxylin-eosin stain, ×200). **(A)** 2,400 mg/kg TCE-exposured rat liver. Centrilobular necrosis was observed. **(B)** diethyldithiocarbamate (DDTC)-pretreated rat liver exposed 2,400 mg/kg TCE. No significant change was found in the hepatic contexture.

로 관여하는 효소는 간세포 microsome에 있는 cytochrome P450 효소로, 이 중 CYP2E1이 주로 작용하는 것으로 알려져 있으며(Guengerich et al., 1991; Koop, 1992; Nakajima et al., 1993; Barton et al., 1995; Lipscomb et al., 1997), 이에 대한 많은 연구가 이루어졌다.

본 연구에서 TCE 투여에 따른 cytochrome P450과 CYP2E1의 변화를 관찰하였는데, cytochrome P450은 투여량에 따른 변화가 없었으나, CYP2E1은 TCE 투여량에 비례하여 증가하는 것으로 나타나 TCE 투여가 CYP2E1의 발현을 유도하는 것으로 생각된다. Hanioka 등 (1997)은 쥐에 400, 800, 1,200 mg/kg의 TCE을 투여한 결과 CYP2E1의 발현 및 활성도가 증가하는 것으로 보고하였고, Lee 등 (2000b)의 연구에서도 432, 1,000 mg/kg의 TCE을 경구 투여한 후 3시간에서부터 CYP2E1 활성도가 유의하게 증가하기 시작하여 12시간에서 최고에 도달한 후 24시간까지 증가된다고 하였다. 하지만 Pessayre 등 (1979)은 1 ml/kg의 TCE을 쥐에 복강 내 투여한 결과 총 cytochrome P450의 함량에는 변화가 없었으나, phenobarbital 전처리 후 TCE을 투여한 경우에는 총 cytochrome P450의 함량이 감소한다고 하였고, Halmes 등 (1997)은 마우스에 250, 500 mg/kg의 TCE을 복강 내 투여 후 6시간에서 CYP2E1의 활성도가 TCE 투여량에 비례하여 감소한다는 위 결과와 상반된 보고를 하였다. Melnick 등 (1987)은 TCE이 cytochrome P450을 유도시키나, TCE의 중간 대사물은 cytochrome P450의 활성을 억제시킨다고 보고한 것을 볼 때, 이들 상이한 결과가 TCE의 중간 대사물의 농도 차이 때문이라 여겨진다. 따라서 추후 연구에서는 TCE의 중간 대사물의 농도와 함께 CYP2E1의 함량 및 활성도를 측정하는 것이 필요하리라 생각되며, TCE 투여 후 시간경과에 따른 CYP2E1의 변화도 살펴보아야 하리라 사려된다. 한편 DDTC는 disulfiram의 환원형으로 CYP2E1을 선택적으로 억제시키는 물질로 알려져 있는데, CYP2E1을 억제하기 위하여 DDTC로 전처리 한 결과 cytochrome P450 및 CYP2E1의 함량이 현저하게 감소함을 확인할 수 있었다.

TCE은 폐나 위장관에서 능동적 확산에 의해서 매우 빠르게 흡수되어, 경구투여 시 수 분에서 수십 분 내에 혈중 TCE 농도가 최고에 도달하며(Lee et al., 2000b), 혈류를 통하여 각 조직에 축적되는데, 지용성이 크기 때문에 지방 성분이 많은 조직에 주로 분포한다. TCE을 경구 투여한 본 연구에서는 간에서의 TCE 농도가 가장 높았으며, 신장, 대뇌, 고환, 심장, 폐 순으로 나타났고, 투여량에 따라 혈중 및 조직 내 TCE 농도는 거의 비례적으로 증가하여 폭로량과 양-반응관계가 성립하였다. TCE 투여량이나 DDTC 투여 여부에 따른 조직 내 분포양상의 차이는 관찰할 수 없었다. Sato 등 (1977)은 쥐의 여러 조직에서 TCE 분배 계수를 측정하였는데, 지방이 25.59로 가장 높았고, 간이 1.69, 신장이 1.55, 대뇌가 1.29로 나타나 본 연구에서의 체내 분포양상과 잘 일치하였다.

TCE의 대사물 중 TCA는 혈중 농도가 가장 높았고, 신장, 심장, 폐, 간의 순으로 분포하였다. 이제껏 TCA의 배설량에 대한 연구는 다수 있었으나, TCE 투여 후 TCA의 조직 내 분포에 대한 연구는 없었으며, Greenberg 등(1999)이 TCE 흡입 폭로로 인한 마우스에서의 약동학적 모형 연구를 통해 혈액 및 간, 신장, 폐에서의 TCA의 최고 농도 및 최고 농도 도달시간에 대한 언급을 하였을 뿐이다. 이 연구에 의하면 혈중에서 TCA는 투여 후 6시간에서 최고 농도인 107.67 ㎍/l에 도달하고, 간에서는 4.5시간에서 54.97 ㎍/l에, 신장에서는 6시간에서 68.81 ㎍/l에, 폐에서는 4시간에서 53.80 ㎍/l에 도달한다고 제시하였는데 이는 본 연구 결과와 유사한 소견이다. 한편 조직 내 TCA 농도는 1,200 mg/kg까지는 농도가 증가함에 따라 조직 내 농도가 증가하였으나 2,400 mg/kg 투여군에서는 오히려 감소하는 경향을 보였다. Ikeda 등 (1972)은 사람에서 흡입폭로의 경우 50 ppm 보다 높은 농도에서는 뇨중 TCA 농도가 증가하지 않아 대사포화(metabolic saturation)가 일어난다고 하였고, Buben과 O'Flaherty(1985)는 마우스에서 1,600 mg/kg TCE의 경구투여 시 대사포화에 다다른다고 하였는데, 이번 연구에서는 뇨중 대사물에 대한 측정이 함께 이루어지지 않아 1,200 mg/kg 이상에서, TCA의 농도가 감소하는 경향이 있는 것이 대사포화로 인한 것인지는 확실치 않다. 총 TCEOH의 조직 내 농도는 간에서 가장 높았고, 신장, 폐, 심장, 대뇌, 고환 순이었으며, 투여량에 비례하여 증가하는

양상을 보여, TCA의 분포와는 차이가 있었다.

DDTC 전처리 후 TCE 투여군은 TCE 투여군 보다 체내 TCE의 농도는 현저하게 높았고, TCE의 주 대사물인 TCA와 TCEOH의 농도는 현저하게 감소된 것으로 미루어 TCE의 대사에 주로 작용하는 동질효소가 CYP2E1임을 간접적으로 확인할 수 있었다.

TCE의 급성 폭로로 인한 독성은 주로 중추신경 억제에 의한 것이며 고농도의 TCE 폭로로 인한 사망 원인도 이러한 중추신경 억제로 인한 것이다. TCE의 또 다른 표적 장기는 간과 신장으로 알려졌는데, Goel 등(1992)은 1,000, 2,000 mg/kg의 TCE을 28일 동안 마우스에 경구투여한 연구에서 간세포에 광범위한 괴사 및 변성과, sinusoid 내피 세포의 증식을 보고하였고, 신장에서는 신세뇨관의 괴사와 신사구체의 세포 증식을 보고하였다. Okino 등(1991)은 microsomal 효소를 유도하는 물질(phenobarbital과 ethanol)로 전처리한 경우 쥐에서 간독성 효과가 증가된다고 보고하여 TCE의 대사 활성화가 간독성에 있어 중요한 역할을 차지한다고 하였고, Elcombe 등(1985)은 1,500 mg/kg의 TCE 투여시 마우스에서는 간세포 괴사가 관찰되었으나 쥐에서는 아무런 조직병리학적 이상소견도 보이지 않아 종에 따라 간독성이 다르며, 이는 쥐보다 마우스에서 TCE 대사가 많이 이루어지기 때문이라고 설명하였다. Allemand 등(1978)은 이러한 TCE의 급성 폭로로 인한 간독성의 기전을 TCE의 대사 활성물질인 trichloroethylene epoxide가 단백질과 결합하여 나타난다고 하였고, Halmes 등(1996, 1997)은 TCE 투여시 TCE이 CYP2E1과 공유결합을 이루고, 이 trichloroethylene-protein adduct가 간독성이나 경피증(scleroderma)와 같은 자가면역질환의 기전과 관련이 있으리라고 보고하였다.

이번 연구에서 간을 제외한 모든 장기에서는 쥐 LD50의 절반에 해당하는 2,400 mg/kg의 TCE 투여시에도 특기할 만한 조직병리학적 이상소견은 보이지 않았고, 간에서만 중심소엽에 국소적인 괴사현상이 일어나 TCE의 표적 장기가 간임을 확인할 수 있었다. 이러한 형태학적 변화는 다른 연구자들의 성적(Allenmand et al., 1978; Okino et al., 1991)과 일치하였다. 그러나 DDTC로 전처리한 후 2,400 mg/kg TCE을 투여한 군에서는 아무런 이상 소견이 관찰되지 않아 DDTC가 TCE의 급성 간독성에 보호효과가 있는 것으로 생각되었다. 이는 TCE에 의한 간독성이 TCE 자체보다는 TCE 대사물에 기인하는 것을 암시하나, 대사물 중 어느 물질에 의한 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 이 연구는 TCE 급성 폭로시 TCE의 대사 및 급성 독성작용과 diethyldithiocarbamate (DDTC)가 TCE의 독성작용에 미치는 영향을 밝히기 위하여 시행하였다.

방법 : Sprague-Dawley계 수컷 쥐를 DDTC로 전처리한 군과 saline으로 처리한 군으로 나누고, 여러 농도(600, 1,200, 2,400 mg/kg body weight)의 TCE을 경구투여한 후 12시간에서 체내 각 조직의 TCE 및 TCE 대사물의 농도와 조직병리학적 변화소견을 관찰하였다.

결과 : CYP2E1 효소는 DDTC를 전처리 한 군에서 현저하게 감소하였으며, TCE만 투여한 군에서는 투여량이 증가함에 따라 CYP2E1이 유의하게 증가하여 TCE이 CYP2E1을 유도하는 것을 알 수 있었다. TCE와 TCEOH의 체내 농도는 간에서 가장 높았고, TCA의 농도는 혈액에서 가장 높게 나타났다. DDTC로 전처리한 군에서는 TCE 체내 농도가 TCE만 투여한 군보다 현저하게 높게 나타났고, TCA와 TCEOH의 농도는 현저하게 감소하여, DDTC가 TCE의 대사를 현저하게 억제함을 알 수 있었다. 조직병리학적 소견으로 볼 때, TCE 투여군에서만 간 중심소엽에 국소적인 괴사가 관찰되었고, DDTC 전처리후 TCE 투여군에서는 아무런 이상소견도 관찰할 수 없었다.

결론 : DDTC는 TCE에 의한 급성 간독성에 보호효과가 있는 것으로 나타났는데 이는 DDTC가 TCE의 대사를 억제하기 때문인 것으로 생각된다.

참고문헌

강은용, 박정덕, 홍연표, 장임원. 흰쥐와 마우스에서 Ethanol이 요중 트리클로로에틸렌 대사산물 배설량에 미치는 영향. 예방의학회지 1998;31(4) :680-691.

김기웅, 강성규, 최병순, 이종성, 김종성 등. Trichloroethylene 처리한 흰쥐의 이물질 대사효소의 활성도에 관

한 연구. 대한산업의학회지 1994;6(2) :323-331.
노동부. 99 제조업체 작업환경 실태조사. 2000.
이경종, 노재훈, 김치년, 조명화, 차봉석 등. 흰쥐에 있어서 Ethanol과 Phenobarbital이 트리클로로에틸렌 대사에 미치는 영향. 대한산업의학회지 1993;5(1) :76-87.
Abbas R, Fisher JW. A physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, chloral hydrate, trichloroacetate, dichloroacetate, trichloroethanol, and trichloroethanol glucuronide in B6C3F1 mice. Toxicol Appl Pharmacol 1997;147(1) :15-30.
Allemand H, Pessayre D, Descatoire V, Degott C, Feldmann G, et al. Metabolic activation of trichloroethylene into a chemically reactive metabolite toxic to the liver. J Pharmacol Exp Ther 1978;204(3) :714-723.
Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. J Occup Environ Med 1995;37(7) :797-806.
Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstedt C. Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. J Occup Med 1994;36(5) :556-562.
Baerg RD, Kimberg DV. Centrilobular hepatic necrosis and acute renal failure in "solvent sniffers". Ann Intern Med 1970;73(5) :713-720.
Barton HA, Bull R, Schultz I, Andersen ME. Dichloroacetate (DCA) dosimetry: interpreting DCA-induced liver cancer dose response and the potential for DCA to contribute to trichloroethylene-induced liver cancer. Toxicol Lett 1999; 106(1) :9-21.
Barton HA, Creech JR, Godin CS, Randall GM, Seckel CS. Chloroethylene mixtures: pharmacokinetic modeling and in vitro metabolism of vinyl chloride, trichloroethylene, and trans-1,2-dichloroethylene in rat. Toxicol Appl Pharmacol 1995;130(2) :237-247.
Birner G, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D. Nephrotoxic and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans: implications for the risk of trichloroethene exposure. Environ Health Perspect 1993; 99:281-284.
Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, et al. Public drinking water contamination and birth outcomes. Am J Epidemiol 1995; 141(9) :850-862.
Bruning T, Vamvakas S, Makropoulos V, Birner G. Acute intoxication with trichloroethane: clinical symptoms, toxicokinetics, metabolism, and development of biochemical parameters for renal damage. Toxicol Sci 1998;41(2) :157-165.
Buben JA, O'Flaherty EJ. Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: A doseeffect study. Toxicol Appl Pharmacol 1985;78(1) :105-122.
Bull RJ, Templin M, Larson JL, Stevens DK. The role of dichloroacetate in the hepatocarcinogenicity of trichloroethylene. Toxicol Lett 1993;68(1-2) :203-211.
Cluet JL, Boisset M, Boudene C. Effect of pretreatment with cimetidine or phenobarbital on lipoperoxidation in carbon tetrachloride- and trichloroethylene-dosed rats. Toxicology 1986; 38(1) :91-102.
Cohn P, Klotz J, Bove F, Berkowitz M, Fagliano J. Drinking water contamination and the incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Environ Health Perspect 1994;102(6-7) :556-561.
Costa AK, Katz ID, Ivanetich KM. Trichloroethylene: its interaction with hepatic microsomal cytochrome P-450 in vitro. Biochem Pharmacol 1980;29(3) :433-439.
Cummings BS, Parker JC, Lash LH. Role of cytochrome P450 and glutathione S-transferase alpha in the metabolism and cytotoxicity of trichloroethylene in rat kidney. Biochem Pharmacol 2000;59(5) :531-543.
Cutler JJ, Parker GS, Rosen S, Prenney B, Healey R, et al. Childhood leukemia in Woburn, Massachusetts. Public Health Rep 1986;101(2): 201-205.
David NJ, Wolman R, Milne FJ, van Niekerk I. Acute renal failure due to trichloroethylene poisoning. Br J Ind Med 1989;46(5) :347-349.
Davidson IW, Beliles RP. Consideration of the target organ toxicity of trichloroethylene in terms of metabolite toxicity and pharmacokinetics. Drug Metab Rev 1991;23(5-6) :493-599.
Elcombe CR, Rose MS, Pratt IS. Biochemical, histological, and ultrastructural changes in rat and mouse liver following the administration of trichloroethylene: possible relevance to species differences in hepatocarcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol 1985;79(3) :365-376.
Fisher JW, Mahle D, Abbas R. A human physio-

logically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. Toxicol Appl Pharmacol 1998;152(2) :339-359.

Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H. Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. Ind Health 1983;21(4) :243-254.

Goel SK, Rao GS, Pandya KP, Shanker R. Trichloroethylene toxicity in mice: {a biochemical, hematological and pathological assessment. Indian J Exp Biol 1992;30(5) :402-406.

Greenberg MS, Burton GA, Fisher JW. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled trichloroethylene and its oxidative metabolites in B6C3F1 mice. Toxicol Appl Pharmacol 1999;154(3) :264-278.

Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. Chem Res Toxicol 1991;4(2) :168-179.

Halmes NC, McMillan DC, Oatis JE Jr, Pumford NR. Immunochemical detection of protein adducts in mice treated with trichloroethylene. Chem Res Toxicol 1996;9(2) :451-456.

Halmes NC, Samokyszyn VM, Pumford NR. Covalent binding and inhibition of cytochrome P4502E1 by trichloroethylene. Xenobiotica 1997;27(1) :101-110.

Hanioka N, Omae E, Yoda R, Jinno H, Nishimura T, et al. Effect of trichloroethylene on cytochrome P450 enzymes in the rat liver. Bull Environ Contam Toxicol 1997;58(4) :628-635.

Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, et al. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. Arch Toxicol 1995;69(5) :291-299.

IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 63; Dry cleaing, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon: International agency for research on cancer, 1995.

Ikeda M, Otsuji H, Imamura T, Komoike Y. Urinary excretion of total of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. Br J Ind Med 1972;29(3) :328-333.

Kaneko T, Wang PY, Sato A. Assessment of the health effects of trichloroethylene. Ind Health 1997;35(3) :301-324.

Kawamoto T, Hobara T, Nakamura K, Imamura A, Ogino K, et al. Induction of cytochrome P-450, cytochrome b-5, NADPH-cytochrome c reductase and change of cytochrome P-450 isozymes with long-term trichloroethylene treatment. Toxicology 1988;53(2-3) :239-249.

Kilburn KH, Warshaw RH. Prevalence of symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) and of fluorescent antinuclear antibodies associated with chronic exposure to trichloroethylene and other chemicals in well water. Environ Res 1992;57(1) :1-9.

Koop DR. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. FASEB J 1992;6(2) :724-730.

Laemmli UK, Beguin F, Gujer-Kellenberger G. A factor preventing the major head protein of bacteriophage T4 from random aggregation. J Mol Biol 1970;47(1) :69-85.

Lambert N, Freedman RB. The latency of rat liver microsomal protein disulphide-isomerase. Biochem J 1985;228(3) :635-645.

Lash LH, Xu Y, Elfarra AA, Duescher RJ, Parker JC. Glutathione-dependent metabolism of trichloroethylene in isolated liver and kidney cells of rats and its role in mitochondrial and cellular toxicity. Drug Metab Dispos 1995;23(8):846-853.

Lee KM, Muralidhara S, Schnellmann RG, Bruckner JV. Contribution of direct solvent injury to the dosedependent kinetics of trichloroethylene: Portal vein administration to rats. Toxicol Appl Pharmacol 2000a;164(1) :46-54.

Lee KM, Muralidhara S, White CA, Bruckner JV. Mechanisms of the dose-dependent kinetics of trichloroethylene: Oral bolus dosing of rats. Toxicol Appl Pharmacol 2000b;164(1) :55-64.

Lipscomb JC, Garrett CM, Snawder JE. Cytochrome P450-dependent metabolism of trichloroethylene: interindividual differences in humans. Toxicol Appl Pharmacol 1997;142(2) :311-318.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. J Biol Chem 1951;193:401-404.

Masuda Y, Nakayama N. Protective effect of diethyldithiocarbamate and carbon disulfide against liver injury induced by various hepatotoxic agents. Biochem Pharmacol 1982;31(17):

2713-2725.
Melnick RL, Jameson CW, Goehl TJ, Maronpot RR, Collins BJ, et al. Application of microencapsulation for toxicology studies. II. Toxicity of microencapsulated trichloroethylene in Fischer 344 rats. Fundam Appl Toxicol 1987;8(4) :432-442.
Motohashi N, Nagashima H, Molnar J. Trichloroethylene. I. Carcinogenicity of trichloroethylene. In Vivo 1999a;13(3) :211-214.
Motohashi N, Nagashima H, Molnar J. Trichloroethylene. II. Mechanism of carcinogenicity of trichloroethylene. In Vivo 1999b;13(3) :215-219.
Nakajima T, Wang RS, Elovaara E, Park SS, Gelboin HV, et al. Cytochrome P450-related differences between rats and mice in the metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in liver microsomes. Biochem Pharmacol 1993;45 (5) :1079-1085.
NCI(National Cancer Institute). Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. p.76-802. Bethesda, MD, 1976.
Okino T, Nakajima T, Nakano M. Morphological and biochemical analyses of trichloroethylene hepatotoxicity: differences in ethanol- and phenobarbitalpretreated rats. Toxicol Appl Pharmacol 1991;108(3) :379-389.
Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. J Biol Chem 1964; 239(7) :2370-2378.
Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In Casarett & Doull's Toxicology, Klaassen CD (eds.). p.113-186. New York: McGraw-Hill, 1996.
Pessayre D, Allemand H, Wandscheer JC, Descatoire V, Artigou JY, et al. Inhibition, activtion, destruction, and induction of drug-metabolizing enzymes by trichloroethylene. Toxicol Appl Pharmacol 1979;49(2) :355-363.
Phoon WH, Chan MO, Rajan VS, Tan KJ, Thirumoorthy T, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. Contact Dermatitis 1984;10(5) :270-276.
Sato A, Nakajima T. Enhanced metabolism of volatile hydrocarbons in rat liver following food deprivation, restricted carbohydrate intake, and administration of ethanol, phenobarbital, polychlorinated biphenyl and 3-methylcholanthrene: a comparative study. Xenobiotica 1985;15(1) :67-75.
Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Murayama N. A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. Br J Ind Med 1977;34(1): 56-63.
Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, et al. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. Br J Ind Med 1991;48(8) :515-530.
van Duuren BL, Banerjee S. Covalent interaction of metabolites of the carcinogen trichloroethylene in rat hepatic microsomes. Cancer Res 1976;36(7 PT 1) :2419-2422.
Waters EM, Gerstner HB, Huff JE. Trichloroethylene. I. An overview. J Toxicol Environ Health 1977;2(3) :671-707.