

Rat에서의 Octylphenol의 독성동태 연구

손수정* · 강현구 · 이선우 · 서수경 · 박인숙 · 안미령 · 최홍석 · 조재민 · 손동환¹ · 유태무 · 양지선
식품의약품안전청 국립독성연구소 약리부
¹원광대학교 약학대학

Toxicokinetics of 4-tert-octylphenol in rats

Soo Jung Sohn*, Hyun Gu Kang, Sun Woo Yi, Soo Kyung Suh, In Sook Park, Mee Ryung Ahn, Hong Seok Choi, Jae Min Cho, Dong Hwan Sohn¹, Tae Moo Yoo and Ji Sun Yang
Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration 5, Nokbun-dong, Eunpyong-gu, Seoul, 122-704, Korea
¹Department of Pharmacy, WonKwang University, Iksan, 570-749, Korea

(Received August 6, 2001 / Accepted September 25, 2001)

ABSTRACT : 4-tert-octylphenol (OP) is a surfactant additive widely used in the manufacture of a variety of detergents and plastic products. Also, OP is known to have estrogenic activity by interacting with development and functions of endocrine system. This study was carried out to obtain toxicokinetic parameters of OP in male Sprague-Dawley rats. Male rats were administered OP, by either single oral (gavage) applications of 50, 100 or 200 mg/kg body weight, or a single intravenous injections of 1, 5 or 10 mg/kg body weight. Blood samples taken at several time intervals after administration were obtained from the femoral artery. Analysis of blood samples for OP was performed by gas chromatography mass spectrometry (GC/MS). The detection limit of OP was 1.9 ng/ml at SIM (selected ion monitoring) mode of GC/MS. Calibration curve for analysis of the concentrations of OP in plasma was (OP/butylphenol peak area ratio) = 0.0294 × (plasma conc.) + 0.028 ($r^2 = 0.9991$). The OP plasma concentration was 3921 ng/ml immediately after single intravenous application, decreased rapidly within 45 min, and was detectable at low concentration up to 6 hr after application. When administered orally in rats (50, 100 and 200 mg/kg), OP was detected in the blood early after gavage administration, indicating the rapid initial uptake from gastrointestinal tract, with T_{max} obtained from 0.67-0.83 hr. Using the AUC (area under the curve) of plasma concentration vs. time, low oral bioavailabilities of 1.2, 5.0 and 5.3% were calculated for the 50, 100 and 200 mg/kg groups, respectively.

Keywords : 4-tert-octylphenol, toxicokinetics, GC/MS

서 론

내분비계 장애물질은 21세기 인류를 위협하는 큰 환경문제로 대두되고 있다. 이들은 광범위한 합성화학물질, 의약품 및 일부 천연물질 중에 존재하며, 이러한 물질들은 생체내의 섬세한 호르몬계에 영향을 주기 때문에 극미량으로도 생식기능에 이상을 가져올 수 있으며, 급·만성독성과는 달리 차세대에 영향이 발현될 수 있다는 특성이 있다(Olea *et al.*, 1995).

현재 내분비계 장애물질로 추정되는 물질 중 다이옥신, alkylphenol ethoxylates, 비스페놀 A 등에 대한 내분비계독성, 발암성 및 체내동태 등에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다(Krishnan *et al.*, 1993; Brotons *et al.*, 1995; Olea *et*

al., 1995).

Alkylphenol ethoxylates는 잉크, 니스, 공업용 클리닝활성제 등으로 광범위하게 사용되고 있으며, 최근 유암세포를 활성화시킨다는 보고 등 유사 에스트로젠 작용이 확인되어 내분비계 장애물질로 분류되고 있다 (Talmage, 1994; White *et al.*, 1994; Bicknell *et al.*, 1995; Laws *et al.*, 2000; Pedersen *et al.*, 2000A). Alkylphenol ethoxylates의 일종인 4-tert-octylphenol (Octylphenol, OP)은 약한 유사 에스트로젠 작용을 가지고 있지만 OP의 화학적 특성상 비이온성 지용성 물질로 인체에 축적 시 내분비 조절기구에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 가지고 있다(Soto *et al.*, 1991). 하지만 OP에 대한 내분비계 독성발현 및 환경시료 중 모니터링에 대한 연구는 계속 보고되고 있으나, 체내동태에 관한

연구는 매우 미흡한 실정이다.

체내동태 (Pharmacokinetics/Toxicokinetics)는 생체에 투여된 약물 또는 독성물질들이 생체 내에서 겪는 여러 과정 (흡수 · 분포 · 대사 · 배설)을 정량적으로 분석 평가하고, 그 물질의 안전성 평가연구에 적용시키는 연구분야(Yacobi *et al.*, 1989)로 내분비계 장애물질의 체내동태를 연구함으로써 내분비계 장애물질의 독성과 생체노출정도의 상관관계를 규명함으로써 독성발현기전을 예측하고, 이들 물질에 폭로되었을 때 치료 방안에 대한 기본정보를 제공해 줄 수 있다. 따라서 독성물질의 발현 기전과 직접적으로 관련이 있는 체내동태에 관한 연구의 중요성이 인식되고 있다. 내분비계 장애물질은 생체에 흡수된 후 체내 조직 및 혈액 중에 극히 낮은 농도로 분포되어 독성을 나타내므로 복잡한 생체 시료의 전처리 과정 및 미량 분석 방법의 확립이 절실히 요구되고 있다(Clark *et al.*, 1992; Certa *et al.*, 1996; Ferguson *et al.*, 2000; Pedersen *et al.*, 2000B).

본 연구는 SD 랫드에 OP를 경구 및 정맥 내 투여한 후 혈액을 채취하여 체내동태를 연구함으로써 생체 시료 전처리 방법 및 gas chromatography/mass spectrometry(GC/MS)를 이용한 생체 시료의 미량분석방법을 확립하고 생체이용률 (bioavailability) 등 체내동태 파라미터를 평가하여 내분비계 장애물질들의 독성발현기전을 예측할 수 있는 기본자료로 활용하고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험재료

OP와 tert butyl methylether(MTBE 98%)는 Aldrich (USA)에서 구입하였으며, 4-tert-Butylphenol(BP)은 Supelco (USA)에서, Na₂SO₄와 propylene glycol은 Wako(Japan), heparin sodium은 녹십자(Korea)에서 구입하여 사용하였으며, 그 외의 시약은 특급 이상의 것을 사용하였다.

실험기기

GC/MS는 Hewlett Packard(USA)사의 HP5973 MSD 검출기가 부착되어 있는 HP6890 GC를 사용하였으며, 전기식 지시저울은 Sartorius analytical balance(USA), 원심분리기는 Jouan(USA), shaker는 Yamato shaker Model SA31 (Japan)을 사용하였다.

실험 동물

국립독성연구소 실험동물자원실의 청정동물실에서 사육된 220~290 g의 웅성 Sprague-Dawley 랫드를 사용하였다. 순회기간동안 폴리카보네이트 케이지에 각각 5마리씩 수용하

였으며, 실험동물용 고형사료 (퓨리나코리아 방사선처리용 실험용 쥐 사료)와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 동물사육조건은 온도 23±2°C, 상대습도 55±5%, 12시간 조명주기 조건을 유지하였다. 실험동물은 검체 투여전 약 12~16시간동안 절식시킨 후 실험에 사용하였다.

시험물질의 투여 및 채혈

OP의 체내동태 파라미터를 얻기 위하여 랫드의 대퇴동맥과 정맥에 카테터(Polyethylene tube 50, Becton Dickinson, USA)를 삽입하고 OP를 정맥 내(1, 5, 10 mg/kg) 및 경구(50, 100, 200 mg/kg, gavage)로 투여하였다. 정맥 및 경구 투여를 위한 OP는 OP의 각 농도를 계량한 다음 propylene glycol을 이용하여 용해시켰다. 경구 투여의 경우 0, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6 및 24시간에 EDTA가 처리된 시험관(Microtainer tube, Becton Dickinson, USA)에 0.5 ml를 채혈하였고, 채혈 후 정맥에 삽입해 놓은 카테터를 이용하여 등장생리식염수를 동량 주입하였다. 채혈 후 동맥에 삽입해 놓은 카테터에는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 25 IU로 희석한 헤파린 액을 채워놓았다. 정맥 투여의 경우 0, 0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6시간에 동일한 방법으로 채혈하였다. 채혈한 시료는 30분 이내에 혈장을 분리하여 분석 전까지 -70°C에서 보관하였다.

시료 전처리 및 혈중 OP 농도측정

혈장 200 µl에 내부 표준물질로 BP를 50 ng/ml를 가한 후 MTBE 5 ml를 첨가한 다음 shaker를 이용하여 30분동안 추출하였다. 4°C에서 3000 rpm으로 10분간 원심 분리하여 상층액의 유기용매층을 조심스럽게 분리하여 깨끗한 8ml의 유리 바이알에 옮겼다(liquid-liquid extraction 방법). 분리된 유기층은 질소가스 하(50°C 온도 조건)에서 증발 건조한 뒤 MTBE 100 µl를 가한 후 1분간 vortex하여 잔류물을 용해시켰다. 농축된 시료는 GC/MS의 Scan 및 SIM (Single Ion Monitoring) mode를 이용하여 분석하였다. 단 내부표준물질의 표준용액은 5000 ng/ml로 고정하여 사용하였다.

검량선 작성을 위한 OP의 농도는 0, 1.95, 3.91, 7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125.0, 250.0, 500.0 ng/µl이었으며 정상 개체로부터 채취한 혈장 200 µl에 표준용액을 가하였다. 이후 추출과정은 채혈된 혈장과 동일하게 실시하였다.

GC/MS의 분석조건

혈중에 미량으로 존재하는 OP의 농도는 Hewlett Packard의 GC/MS를 이용하여 측정하였다. Column은 HP-5MS capillary column(길이 30.0 m, 구경 0.25 mm, 두께 0.25

μm ; Hewlett Packard, USA)을 사용하였으며, Carrier gas는 Helium을 이용하였다. MTBE에 농축된 시료는 2 μl 를 splitless로 주입하였다. MS의 분석조건은 ionization 온도가 230°C, EM 볼트는 1600 V, electron impact ionization mode이었으며, GC의 분석조건은 주입부의 온도 250°C, 유속은 분당 1.7 ml, oven 온도는 초기온도 100°C (1분), 140°C까지 분당 15°C로 상승시킨 다음 190°C까지 10°C로 상승시켰다. OP와 내부표준물질인 BP는 GC/MS의 Scan mode를 이용하여 정성분석을 실시하였으며 Scan mode에서 얻은 OP와 BP의 spectrum을 확인한 다음, 정량분석은 SIM mode를 이용하였다. OP와 BP의 정량분석에 사용된 선택이온은 각각 m/z 135와 150이었다.

OP의 체내동태 파라미터

정량 분석된 자료들은 WinNonlin program을 이용하여 혈중농도 곡선하 면적(AUC), 분포용적 (V_{ss}), 클리어런스 (Cl) 및 최고 혈중농도 (C_{max}), 최고 혈중농도 도달시간 (T_{max}) 등의 체내동태 파라미터들을 구하였다.

결 과

혈장 시료 중 OP의 chromatogram

OP투여군의 GC/MS 분석 chromatogram은 Fig. 1과 같다. OP의 분석은 GC/MS의 SIM mode를 이용하였으며, 선택이온으로 내부표준물질인 BP는 m/z 135와 150, OP는

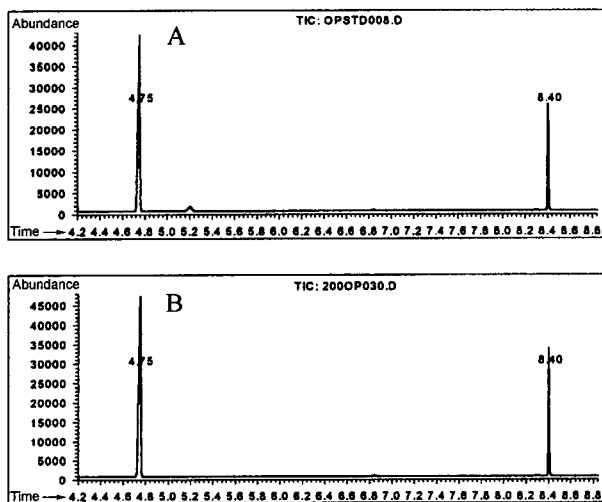


Fig. 1. Typical mass chromatograms of octylphenol and butylphenol with the ions m/z 135 and 150 obtained from the GC/MS analysis of blood samples from male SD rats. A). Blood from untreated rats spiked with 32.5 ng OP and 50 ng BP to 200 μl of blood. B). Blood from rats treated with 200 mg/kg of OP by a gavage.

m/z 135이었다. 내부표준물질인 BP의 선택이온 중 m/z 150이 m/z 135의 20% 이상이 될 때 정량분석을 실시하였다. Fig. 1A에 보여준 chromatogram은 6주령의 정상 음성 랫드에서 채취한 혈액 200 μl 에 OP 32.5ng과 내부표준물질인 BP 50ng을 spiking한 결과이며, Fig. 1B는 경구로 OP를 투여한 다음 채취한 혈액 분석 결과이다. 본 실험의 실험조건에 따라 혈장을 GC/MS로 분석한 결과 머무름 시간 (Retention time)은 내부표준물질인 BP이 4.75분이었고 OP은 8.40분이었다.

정맥투여 시 체내동태

OP의 분석에 이용된 검량곡선은 Fig. 2와 같으며 선형회귀식은 $y = 0.0294x + 0.028$, 상관계수(r^2)는 0.9991이었다. 또한 OP 분석을 위한 GC/MS의 분석감도는 SIM mode에서 혈장 200 μl 를 이용할 때 1.9 ng/ml이었다.

음성 SD 랫드에 정맥으로 1, 5, 10 mg/kg을 투여한 후 실험계획에 따라 혈액을 채취하여 혈장 OP의 농도측정 및 체내 동태학적 파라미터를 검토하였다. OP를 정맥내 투여한 후 얻어진 혈장농도-시간은 2-compartment model로 설명되었다(Fig. 3 및 Table 1).

1 mg/kg 투여 후 혈장 OP 농도를 측정된 결과는 Fig. 3과 같다. 투여 직후 혈 중 OP의 농도는 451.2 ± 22.7 ng/ml

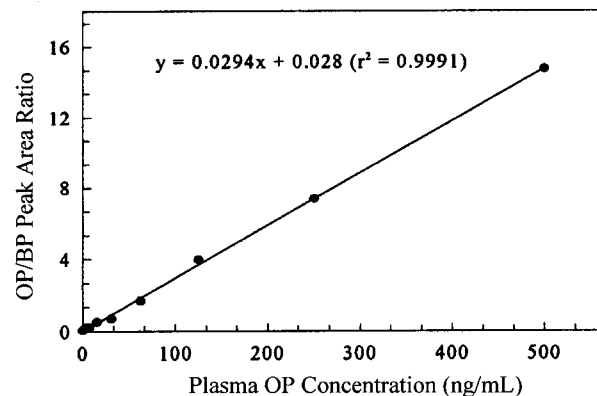


Fig. 2. A representative standard curve used in the analysis of octylphenol (OP) in plasma. BP = *p*-tert-butylphenol.

Table 1. Toxicokinetic parameters of octylphenol after i.v. injection of 1, 5 and 10 mg/kg doses in SD rats (mean \pm S.D.)

Parameter	1 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
Body weight (g)	250 \pm 14	250 \pm 12	246 \pm 17
AUC (ng·hr/ml)	382.8 \pm 48.7	1041.5 \pm 73.8	2129.1 \pm 193.2
$T_{1/2}$, λz (hr)	0.87 \pm 0.02	0.97 \pm 0.02	1.21 \pm 0.19
Cl (L/hr/kg)	2.6 \pm 0.3	5.2 \pm 0.1	4.7 \pm 0.4
AUMC (ng·hr ² /ml)	435.1 \pm 69.1	1228.5 \pm 73.3	3390.0 \pm 877.6
MRT (hr)	1.1 \pm 0.0	1.1 \pm 0.0	1.6 \pm 0.3
V_{ss} (L/kg)	2.9 \pm 0.3	4.9 \pm 0.5	7.4 \pm 1.1

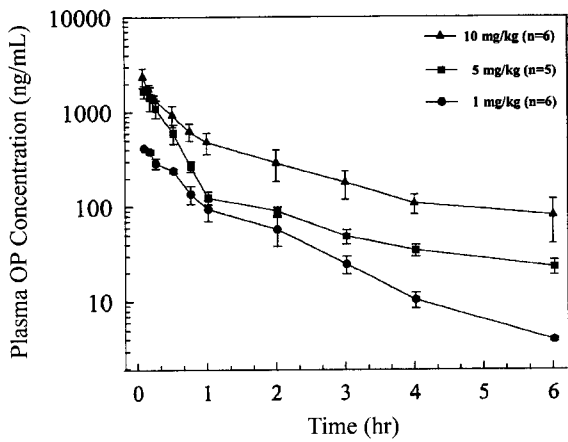


Fig. 3. Average plasma p-tert-octylphenol (OP) concentration vs. time curves obtained after i.v. injection of 1, 5 and 10 mg/kg doses in male SD rats.

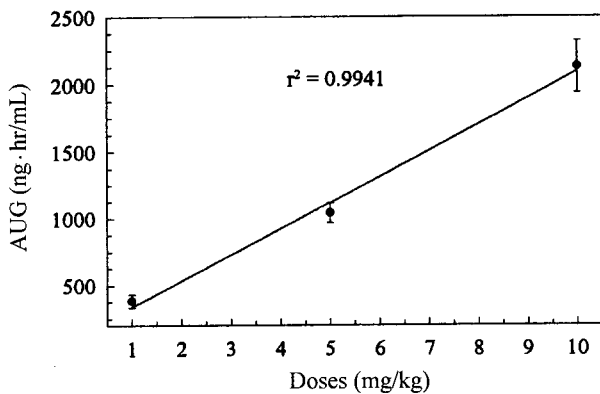


Fig. 4. Relationship between i.v. doses of octylphenol and AUC.

이었고, 투여 후 1시간까지 농도가 낮아졌으며 OP 농도는 급격히 감소하여 6시간째까지 검출되었다. 또한 AUC는 382.8 ± 48.7 ng/ml·hr, V_{ss} 는 2.9 ± 0.3 L이었으며, CI는 2.6 ± 0.3 L/hr이었다.

5 mg/kg을 투여한 후 혈장 OP 농도 측정결과는 Fig. 3과 같다. OP의 투여 직후 최고혈중농도를 나타낸 이후 45분 이내에 급격히 감소하여 6시간 때에는 약 23 ng/ml로 검출되었다. 체내 동태학적 파라미터인 AUC는 1041.7 ± 73.8 ng/ml·hr, V_{ss} 는 4.9 ± 0.5 L이었으며, CI는 5.2 ± 0.1 L/hr이었다.

Fig. 3은 10 mg/kg을 정맥내로 투여한 후 혈장 OP 농도를 측정한 결과이다. 5 mg/kg을 투여한 군과 유사하게 투여 직후 최고혈중농도에 이른 다음 투여 후 45분 이내에 급격히 감소하여 6시간 때까지 100 ng/ml의 농도로 검출되었다. 체내동태학적 파라미터인 AUC는 2129.1 ± 193.2 ng/ml·hr, V_{ss} 는 7.4 ± 1.1 L이었으며, CI는 4.7 ± 0.4 L/hr이었다.

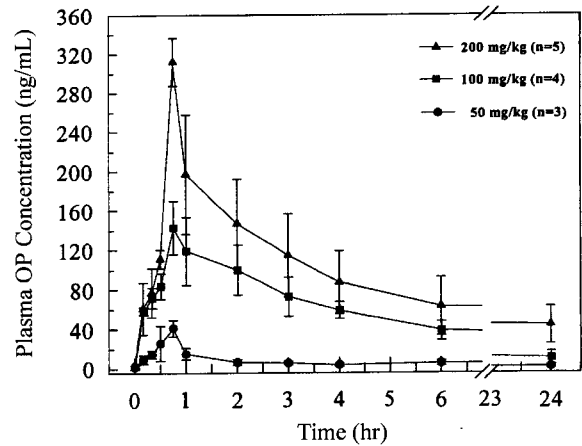


Fig. 5. Average plasma octylphenol concentration vs. time curves obtained after oral administration of 50, 100 and 200 mg/kg doses in male SD rats.

또한 정맥내로 투여한 군에서 AUC는 투여용량에 비례하여 증가하는 경향을 나타내었으며(Fig. 4) $T_{1/2}$ 는 0.87~1.21 시간이었다.

경구투여 시 체내동태

웅성 SD 랫드에 50, 100, 200 mg/kg을 경구투여 후 시간별로 혈액을 채취하여 혈장 OP 농도측정 및 체내 동태학적 파라미터를 검토한 결과는 Fig. 5 및 Table 2에 나타내었다.

50 mg/kg을 경구로 투여한 후 혈장 OP 농도를 측정된 결과 1시간 이내에 평균최고혈중농도 (C_{max})는 42.3 ± 8.8 ng/ml이었고 4~6시간 이내에 약 5~7 ng/ml로 감소되었으며 24시간째에는 약 1 ng/ml이 검출되었다(Fig. 5, Table 2). 체내 동태학적 파라미터인 AUC는 119.5 ± 51.4 ng/ml·hr, T_{max} 는 0.67 ± 0.1 hr이었다.

100 mg/kg을 경구로 투여한 후 혈장 OP 농도를 측정된 결과 1시간 이내에 평균 최고혈중농도 (C_{max})는 134.7 ± 24.9 ng/ml이었고 2시간 때까지 약 100 ng/ml이 검출되었

Table 2. Toxicokinetic parameters of octylphenol obtained after oral administration of 50, 100 and 200 mg/kg doses in SD rats (mean±S.D.)

Parameter	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Body weight (g)	275±11	257±15	250±17
T_{max} (hr)	0.67±0.1	0.83±0.1	0.75±0.1
C_{max} (ng/ml)	42.3±8.8	134.7±24.9	307.4±24.6
$T_{1/2}, \lambda_z$ (hr)	7.3±2.3	7.7±0.7	12.2±7.1
AUC (ng·hr/ml)	119.5±51.4	1036.2±89.6	2217.9±969.9
MRT (hr)	10.5±3.5	11.6±1.0	18.5±10.7
Bioavailability (%)	1.1±0.5	5.0±0.4	5.3±2.3

으며 24시간째에는 약 10 ng/ml로 검출되었다(Fig. 5, Table 2). 체내 동태학적 파라미터인 AUC는 1036.2 ± 89.6 ng/ml · hr, T_{max} 는 0.83 ± 0.1 hr이었다.

200 mg/kg을 경구로 투여한 후 혈장 OP 농도를 측정된 결과 1시간 이내에 평균최고혈중농도 (C_{max})는 307.4 ± 24.6 ng/ml이었고 3시간째까지 약 100 ng/ml로 검출되었으며 24시간까지 약 40 ng/ml로 검출되었다(Fig. 5, Table 2). 또한 경구투여군에서 혈장 OP 농도는 시간대별로 개체에 따라 큰 차이를 나타내었다. 체내 동태학적 파라미터인 AUC는 2217.9 ± 969.9 ng/ml · hr, T_{max} 는 0.75 ± 0.1 hr이었다.

5 mg/kg를 정맥내 투여군의 AUC를 근거로 50, 100, 200 mg/kg을 경구투여한 군의 생체이용률은 각각 1.2, 5.0, 5.3% 이었다.

고 찰

GC/MS의 SIM mode를 이용하여 분석하였으며, 이때 선택이온은 OP는 m/z 135, BP는 m/z 135와 150으로 하였다. Tsuda *et al.* (1999)은 물고기의 근육과 물에서 m/z 135와 107을 선택이온으로 하여 OP를 측정하였는데, 본 실험에서 랫드의 혈장시료 분석 시 OP의 검출시간대에 m/z 107의 영향으로 peak가 혼합되는 경우가 있었으며, m/z 135만을 정량한 것과 m/z 135와 107을 정량을 했을 때 큰 차이점이 나타나지 않아 m/z 135만을 선택이온으로 하여 정량분석을 실시하였다.

OP의 정맥투여 후 혈액을 채취하여 OP 농도를 분석한 결과 1, 5, 10 mg/kg 투여군에서 AUC는 $382.8 \sim 2129.1$ ng · hr/ml로 농도가 증가할수록 AUC도 비례하여 증가하는 경향을 나타내었으며(Fig. 4), 전신 클리어런스는 2.6~5.2 L/hr, 체내 반감기는 0.9~1.2 hr이었다. 이는 OP의 체내동태가 용량비의존성 또는 선형속도론을 나타내는 것으로 사료된다. 또한 Certa *et al.* (1996)은 음성 Whister 랫드에 OP 5 mg/kg을 정맥내 주사하여 혈중농도 반감기를 검토한 결과 310분을 나타내었으며, Upmeier *et al.* (1999)은 자성 DA/Han rat에 OP 5 mg/kg을 정맥주사 하였을 때 36.1시간의 혈중농도 반감기를 나타내었다. 본 연구결과와 비교 시 혈중농도 반감기가 이들보다 빠르게 나타난 것은 사용한 동물의 개체차 및 증별차이가 한 원인이 될 수 있으리라 사료된다.

OP 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg 경구투여 시 최고 혈중농도는 42.3 ng/ml, 134.7 ng/ml 및 307.4 ng/ml로서 용량과 비례하여 증가하는 결과를 나타내었다. 이는 Certa *et al.* (1996)의 결과와 유사하였으며 Upmeier *et al.* (1999)의 결과보다는 3~4.5배 높았다.

50, 100 및 200 mg/kg의 경구투여 군과 5 mg/kg을 정

맥투여한 군의 AUC 비율에 근거하여 절대생체이용률을 산출한 결과 각각 1.2, 5.0, 5.3%로 비교적 낮은 생체이용률 나타내었다. 이는 Certa *et al.* (1996)의 보고와 비교해 보았을 때 50 mg/kg 투여군에서는 비슷하였으나 (2%) 200 mg/kg을 투여한 군의 10%보다 낮았다. 이러한 차이는 위의 저자들(Certa *et al.*, 1996)의 실험에서 저농도를 투여한 군보다 고농도를 투여한 군에서 투여 후 혈중 OP의 농도가 개체에 따라 큰 차이를 나타내었다고 보고하였는데, 본 연구에서도 경구투여 후 혈중 OP의 농도를 측정된 결과 개체에 따라 심한 차이를 나타내어 이의 원인으로 생각된다.

OP는 경구투여시 위장관으로부터 신속하게 흡수되나, 간에서 초회통과를 거치기 때문에 낮은 생체이용률을 나타낸다(Certa *et al.*, 1996). 또한 간세포배양에서 97%이상의 OP가 alkyl chain이나 aromatic ring에 가수분해가 일어나고, 다시 이들의 대사체에 glucuronide 포합이 일어나 estrogen 수용체에 대한 활성을 상실하게 됨이 보고된 바 있다(Muller *et al.*, 1998; Pederson and Hill, 2000).

OP는 저농도에서 간에 의한 빠른 대사로 인하여 체내 축적이 일어나지 않지만, 고농도에서는 간에서 phase I(가수분해)과 phase II(glucuronide 포합) 등의 해독화 과정의 포화로 인하여 fat이나 liver, kidney와 같은 조직으로 축적이 일어난다고 보고되고 있다(Certa *et al.*, 1996; Katsuda *et al.*, 2000; Ferreira-Leach and Hill, 2001).

또한 OP 대사체들은 rat liver에서 male-specific cytochrom P450 isoform의 catalytic activity와 protein level을 변화시키며(Hanioka *et al.*, 2000), estrogen 수용체와 직접 결합하여 estrogen responsive gene을 활성화시킨다(White *et al.*, 1994; Routledge *et al.*, 1997). 그러나, OP의 glucuronide 포합체는 β -glucuronidase에 의해서 다시 free-catechol metabolite로 대사됨으로써 estrogen 수용체 활성을 나타낸다(Garner, 1999; Pederson and Hill, 2000).

유럽에서는 음용수 중 내분비계 장애물질의 함량이 1 μ g/L를 초과해서는 안된다고 규정하고 있다(Blackburn & Waldoock, 1995). 이는 사람이 최소의 OP를 섭취한다고 하면 체순환과정에서 충분히 제거된다는 것을 뜻한다. 또한 사람과 랫드에서 OP의 체내동태학은 큰 차이가 없다고 한다(Certa *et al.*, 1996). 만약 60 kg의 체중을 가지고 있는 사람이 5%의 생체이용률로 2 L의 물을 섭취한다면 체내 순환 용량은 약 1.5 ng/ml가 산출된다. 따라서 장시간동안 약 1.5 ng/ml가 함유된 표면수 2 L를 섭취했을 때 체내 축적은 일어나지 않는다. 단 OP는 estrogen 수용체에 직접적으로 작용한다고 보고되고 있다(Nagel, 1997; 1999; Lutz & Kloas, 1999). OP가 estrogen 수용체와의 결합능은 estrogen이나 bisphenol A보다는 낮지만(Nagel, 1997; 1999; Lutz &

Kloas, 1999) estrogen 수용체와 결합하여 estrogen 양 작용을 나타낸다고 하였다. 따라서 estrogen 양 작용을 검토하기 위해서는 OP가 estrogen 수용체와 결합능에 대한 것과 OP는 내분비장애물질로 구분되어 있어 미량으로도 내분비계에 큰 영향을 미칠 수 있기 때문에 생체의 각 장기나 조직으로의 이행에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

참고문헌

- Blackburn, M.A. and Waldock, M.J. (1995): Concentrations of alkylphenols in rivers and estuaries in England and Wales, *Water Res.*, **29**, 1623-1629.
- Bicknell R.J., Herbison A.E., Sumpter J.P. (1995): Oestrogenic activity of an environmentally persistent alkylphenol in the reproductive tract but not the brain of rodents, *J Steroid Biochem Mol Biol.*, **54**, 7-9
- Brotons J.A., Olea M.F., Villalobos M., Pedraza V. and Olea N. (1995): Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans, *Environ. Health Persp.*, **103**, 608-612.
- Certa, H., Fedtke, N., Wiegand, H.J., Muller, A.M.F. and Bolt, H.M. (1996): Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in male Wistar rats, *Arch. Toxicol.*, **71**, 112-122.
- Clark, L.B., Rosen, R.T., Hartman, T.G., Louis, J.B., Suffet, I.H., Lippincott, R.L. and Rosen, J.D. (1992): Determination of alkylphenol ethoxylates and their acetic-acid derivatives in drinking-water by particle beam liquid- chromatography mass-spectrometry, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **47**, 167-180.
- Ferguson, P.L., Iden, C.R. and Brownawell, B.J. (2000): Analysis of alkylphenol ethoxylate metabolites in the aquatic environment using liquid chromatography-electrospray mass spectrometry, *Anal Chem.*, **72**, 4322-4330.
- Ferreira-Leach, A.M.R., Hill, E.M. (2001): Bioconcentration and distribution of 4-tert-octylphenol residues in tissue of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Marine Environmental Research*, **51**, 75-89.
- Garner, C.E., Jefferson, W.N., Burka L.T., Matthews H.B., Newbold, R.R. (1999): In vitro estrogenicity of the catechol metabolites of selected polychlorinated biphenyls, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **154**, 188-197.
- Hanioka, N., Jinno, H., Chung, Y.S., Nishimura, T., Tanaka-Kagawa, T., Ando, M. (2000): Effect of 4-tert-octylphenol on cytochrome P450 enzymes in rat liver, *Arch. Toxicol.*, **73**, 625-631.
- Katsuda, S., Yoshida, M., Isagawa, S., Asagawa, Y., Kuroda, H., Watanabe, T., Ando, J., Takahashi, M., Maekawa, A. (2000): Dose and treatment duration-related effects of p-tert-octylphenol on female rats, *Reprod. Toxicol.*, **14**, 119-126.
- Krishnan, A.V., Stathis, P., Permuth, S.F., Tokes, L. and Feldman, D. (1993): An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving, *Endocrinology*, **132**, 2279-2286.
- Lutz, I., Kloas, W., (1999): Amphibians as a model to study endocrine disruptors: I.Environmental pollution and estrogen receptor binding, *Sci Total Environ*, **225**, 49-57
- Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Boman, G.J. and Cooper, R.L. (2000): Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats, *Toxicol. Sci.*, **54**, 154-67.
- Muller, S., Schmid, P., Schlatter, C. (1998): Distribution and pharmacokinetics of alkylphenolic compounds in primary mouse hepatocyte culture, *Environ. Toxi. Pharm.*, **6**, 45-48.
- Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boechler, M. and Welshons, W.V. (1997): Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol, *Environ. Health Persp.*, **105**, 70-76.
- Nagel, S.C., vom Saal, F.S. and Welshons, W.V. (1999): Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **69**, 343-357.
- Olea, N., Pulgar, R., Piez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertell, A., Pedraza, V., Soto, A.M. and Sonnenschein C. (1995): Study shows phthalates, APEs reduce sperm counts, *Environ. Health Persp.*, **251**, 8-9.
- Pedersen, R.T. and Hill, E.M. (2000A): Identification of novel metabolites of the xenoestrogen 4-tert-octylphenol in primary rat hepatocytes, *Chem. Biol. Interact.*, **128**, 189-209.
- Pedersen, R.T. and Hill, E.M. (2000B): Biotransformation of the xenoestrogen 4-tert-octylphenol in hepatocytes of rainbow trout, *Xenobiotica*, **30**(9), 867-879.
- Routledge, E.J., Sumpter J.P. (1997): Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity, *J. Biol. Chem.*, **272**, 3280-3288.
- Soto, A.M., Justicia, H., Wray, J.W. and Sonnenschein, C. (1991): p-Nonylphenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" poly-styrene. *Environ. Health Persp.*, **92**, 167-173.
- Tsuda, T., Takino, A., Kojima, M., Harada, H. and Muraki, K. (1999): Gas chromatographic-mass spectrometric determination of 4-nonylphenols and 4-tert-octylphenol in biological samples, *J. Chromatogr.*, **723**, 273-279.
- Talmage, S.S. (1994): Environmental and human safety of major surfactants-alcohol ethoxylates and alkylphenol ethoxylates. The Soap and Detergent Association, Lewis Publication.
- Upmeier, A., Degen, G.H., Schuhmacher, U.S., Certa, H. and Bolt, H.M. (1999): Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in female DA/Han rats after single i.v. and oral application, *Arch. Toxicol.*, **73**, 217-22.
- White, R., Jobling, S., Hoare, S.A., Sumpter, J.P. and Parker, M.G. (1994): Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic, *Endocrinology*, **135**, 175-182.
- Yacobi, A., Skelly, J.P. and Batra, V.K. (1989): Toxicokinetics and new drug development, Pergamon Press, Inc., pp 1-20.