

독성물질의 생리학에 기본을 둔 약물동력학 (Physiologically based pharmacokinetic, PB-PK) 모델 개발

아주대학교 의과대학 산업의학교실

장재연 · 이경종 · 정호근

— Abstract —

Development of Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Several Volatile Organic Compounds

Jae-Yeon Jang, Kyung Jong Lee, Ho Keun Chung

Department of Occupational and Environmental Medicine, School of Medicine, Ajou University

Recently physiologically based pharmacokinetic(PB-PK) model has important role in industrial and environmental health. One of problem in application of PB-PK models is that they have uncertainties that is due to different input parameters according to authors. In order to develop a PB-PK model that has good validity, the effect of several input parameters on simulation results was studied. Chemicals studied were perchloroethylene, toluene and styrene. Simulation of alveolar concentration, blood concentration and urinary metabolites was performed for three solvents, respectively. Input parameters discussed were physiological parameters, metabolic parameters and partition coefficient of chemicals. By comparing simulation results according to several pairs of parameters with experimental data, input parameters that showed best fit were decided.

Key Words : Physiologically based pharmacokinetic(PB-PK) model, Toluene, Styrene, Perchloroethylene

서 론

약물동력학(Pharmacokinetics)은 화학물질이 생

체내에서 흡수, 대사, 분포되는 양상을 시간에 따른 함수로 설명하는 학문분야로서, 원래 약물의 개발 및 치료와 관련하여 발전해 온 분야이다. 최근에는 산업 보건 및 환경보건 분야에서도 독성물질의 생체내에서

의 흡수, 분포, 대사과정을 예측하고 생체에 대한 영향을 평가하기 위하여 크게 발전되고 있는 분야이다. 약물동력학에서는 화학물질의 생체내에서의 변화를 예측하거나 또는 실험결과를 해석하기 위하여 여러가지 수학적 모델이 개발되어 사용되어 왔다. 그 중에서도 생리학에 기본을 둔 약물동력학 모델(Physiologically based pharmacokinetic model; 이하 PB-PK 모델)은 생체를 폐, 신장, 근육, 지방조직 등과 같이 실제 생리학적 또는 해부학적인 기관으로 분류하고 각 기관간의 독성물질의 이동 및 각 기관에서의 시간에 따른 독성물질의 농도변화 또는 영향을 계산할 수 있는 장점을 가지고 있어 여러 모델 중에서도 가장 발달된 모델이다. PB-PK 모델은 독성물질의 폭로 농도 및 시간에 따른 생체에 대한 효과, 누적 폭로량, 각종 폭로와 관련된 지표에 대한 외삽(extrapolation)과 예측, 자료의 신빙성 검토 등 독성물질에 대한 폭로와 그에 따른 영향에 관한 모든 분야에 활용될 수 있는 방법이라 할 수 있다 (Figerova-Begerova, 1990). 이에 따라 미국의 ACGIH에서도 생물학적 폭로지표(Biological exposure index; BEI)를 설정할 때 그 기준값의 설정, 생물학적 시료의 채취시기, 영향을 미치는 요인분석 등 모든 분야에 걸쳐 PB-PK 모델은 매우 유용하게 사용되고 있다 (ACGIH, 1995; Droz, 1993; Leung, 1992). 또한 화학물질의 생체내 흡수, 대사, 분포와 관련된 연구, 화학물질의 생체에 대한 영향과 관련된 연구 및 위험도 평가(Risk Assessment) 등에서도 이 모델이 널리 이용되고 있다 (Andersen과 Krishnan, 1994; Frederick, 1993; Goyal 등, 1992; Paustenbach, 1990; Rao와 Brown, 1993). 인체에 대한 실험은 윤리적인 문제로 많은 제한점이 있는 실정에서 PB-PK 모델을 통한 연구는 특히 제한적인 상황에서의 실험결과를 가지고 다양한 상황에서의 결과를 추계 하거나 동물 실험자료를 인체에 대한 영향으로 외삽 하는데 있어서 가장 유용하게 사용될 수 있는 방법이기 때문에 이러한 모델의 개발은 산업보건 및 환경보건분야에서 필수적인 분야의 하나라고 할 수 있다.

PB-PK 모델은 매우 훌륭한 장점들을 갖고 있어 앞으로의 무한한 발전 가능성이 있으나 현재 이 분야의 연구는 계속 발전중인 분야이기 때문에 외국의 경우에도 연구자마다 개발하여 사용한 PB-PK 모델

들이 기본적인 원리는 동일하지만 모델의 세부적인 내용에 있어서는 다소 차이를 보이고 있다. 또한 PB-PK 모델은 화학물질별로 동물실험이나 기타 실험으로부터 얻어진 자료를 각종 변수의 값으로 입력하게 되는데, 이 때 입력하는 값이 연구자마다 큰 차이를 보여 추계결과가 차이를 나타내는 경우가 있게 된다 (Hattis 등, 1990, 1993). 또한 대부분의 연구자들이 모델 예측치를 자신의 실험결과와 비교하여 정합도가 높은 것으로 제시하고 있으나 이 모델을 다른 경우에 적용할 경우에는 모델 예측치와 실험결과 사이에 큰 차이를 보이는 경우가 많다. 모델에 의한 추계가 실험결과와 반드시 일치할 수는 없는 것이고 추계의 주목적이 경향을 파악하는데 있다는 주장이 있기도 한다. 그러나 추계치에 의해 많은 결론을 내려야 하는 경우가 많기 때문에 여러가지 실제 실험결과와 정합도가 높은 모델을 개발하는 것이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 수종의 화학물질을 대상으로 기존의 여러 모델을 비교 검토하고, 다양한 실험결과와 부합되는 PB-PK 모델을 개발하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상물질로는 작업장에서 유기용제로 가장 널리 사용되고 있고 동시에 대기 환경중의 휘발성 유기 화학물질로서 문제가 제기되고 있는 물질중에서 기존에 연구가 상대적으로 많이 이루어졌던 톨루엔(Droz 등, 1989; Purcell 등, 1990; Tardif 등, 1993a, 1993b), 스티렌(Andersen과 Ramsey, 1983; Csanady 등, 1994; Filser 등, 1993; Löf와 Johanson., 1993; Paterson과 Mackay, 1986; Perbellini 등, 1988; Ramsey와 Anderson, 1984), 퍼클로로에틸렌(Dallas 등, 1994a, 1994b, 1994c; Geahart 등, 1993)으로 하였다.

PB-PK 모델에 의해 추계 대상으로 가장 중요한 것은 화학물질에 만성적으로 폭로될 때 나타나는 생체에 대한 영향 및 이를 감시할 수 있는 생물학적 모니터링이라고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서 PB-PK 모델에 의한 추계는 실제 산업장에서 직업적으로 이들 유기용제에 폭로되는 작업자들을 연구모델의 대상으로 하였다.

2. 추계모델의 기본골격

본 연구에서는 Fig. 1과 같이 7개 compartment

를 PB-PK모델의 기본구조로 하였고 (Droz, 1986) 독성물질의 대사는 liver compartment에서만 이루어지는 것으로 가정하였다. Droz는 대부분의 경우 독성물질에의 폭로가 저농도인 것을 감안하여 대사과정은 linear kinetics에 따르는 것으로 가정하고 liver compartment에서의 농도는 구하지 않고 단지 clearance를 이용하여 혈중에서의 농도변화만을 구하였다. 그러나 본 연구에서는 liver compartment에서의 독성물질의 농도를 계산하고 대사과정은 non-linear kinetics에 따르는 것으로 하여 저농도, 고농도 폭로 모두에 적용할 수 있는 PB-PK모델을 구성하였다.

3. 모델 추계의 입력변수

각 compartment와 관련된 값을 기본으로 구성된 PB-PK모델에 이용되는 각 변수 및 변수간의 관계식은 기존의 논문에 제시된 방법에 의해 구하였다 (Jang과 Droz, 1996).

생리학적 변수들은 연구결과 3항에서의 생리학적인 변수들의 차이에 따른 추계결과의 차이를 비교할 때를 제외하고는 Droz(1986)가 제시한 변수를 이용하여 추계를 하였다. 그밖에 톨루엔의 대사물질인 hippuric acid의 뇨중 배설률은 0.347 h^{-1} (Cohr와 Stockholm, 1979), 스티렌의 대사물질인 mandelic acid의 배설률은 0.231 h^{-1} (Sedivec 등, 1983), phenylglyoxylic acid(이하 PGA)와 퍼클로로에틸렌의 대사물질인 trichloroacetic acid(이하 TCA)의 뇨중 배설률은 가장 양호한 추계결과를 보이는 값인

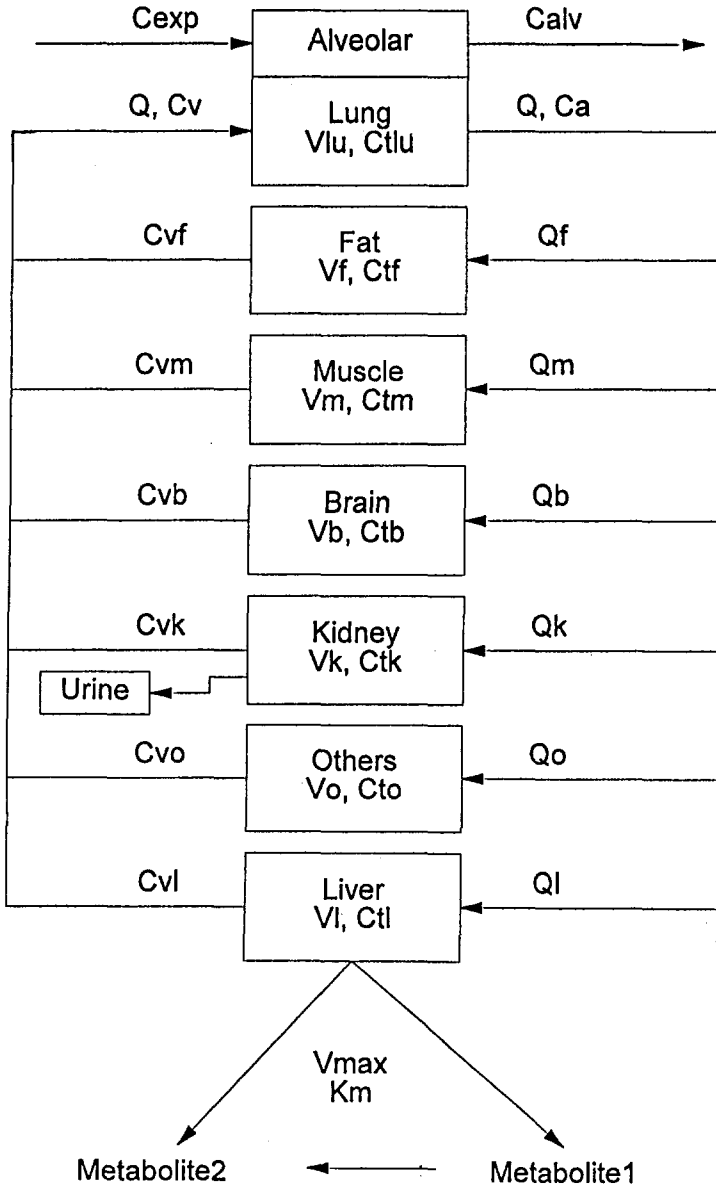


Fig. 1. Structure of PB-PK model(Ca, arterial concentration; C_v , venous concentration; Q , blood flow; C_{exp} , exposure concentration; $Calv$, alveolar concentration; V , tissue volume; C_t , concentration in tissue)

0.347 h⁻¹, 0.173 h⁻¹으로 하였다(Jang과 Droz, 1997).

노중 크레아티닌은 170 cm, 70 kg의 평균체적의 경우 24시간에 1.8 g을 배설하는 것으로 하였으며 이 배설량은 지방을 제외한 체적(body volume)에 비례하는 것으로 하였다. 신체크기가 다른 경우의 추계시에는 Vmax, 크레아티닌 배설량과 같이 신체 크기와 관련된 모든 변수는 그에 따라 계산되도록 하여 추계에 사용하였다. 모든 연구대상물질 및 그 대사물질은 톨루엔의 대사물질인 hippuric acid를 제외하고는 체내에서 생성되거나 background 값이 없는 것으로 하였다. 톨루엔에 폭로되지 않은 경우의 노중 hippuric acid의 정상값은 0.5 g/g creatinine인 것으로 가정하였다.

4. 모델에 의한 추계

모델 추계에 필요한 작업조건은 추계결과와 비교할 실제 실험자료들(experimental data)이 대부분

선진국의 작업현장에서 조사된 결과(field study)인 것을 감안하여, 중등정도의 작업강도(50W)로 매일 8시간씩, 주당 40시간 폭로되는 작업으로 하였다. 하루 중에는 오전 4시간 폭로와 오후 4시간 폭로 사이에 1시간의 점심으로 인한 휴식시간이 있는 것으로 가정하였고 폭로농도는 TLV에 해당하는 농도로 하였다. 작업자들의 신체조건은 평균신장 170 cm, 평균체중 70 kg으로 하였다. 만성적인 폭로에 의한 영향을 보는 것을 고려하여 위의 조건으로 5주동안의 폭로를 추계하고 5주제의 값을 추계결과(simulation results)로 하였다.

비교할 실제 실험자료로는 문헌을 통해 TLV에 해당하는 작업환경농도(perchloroethylene, toluene, styrene 모두 50ppm)에 폭로될 때 나타내는 호기중 및 혈중 유기용체의 농도와 노중 대사물질의 농도를 구한 자료를 이용하였다.

5. 최적 모델의 확립

Table 1. Physiological parameters used by several authors for PB-PK modeling

Physiological parameters	Droz 1986	Johanson 1991	Koizumi 1989	Opdam & Smolders 1987	Perbellini et al. 1986	Sato et al. 1991	Andersen et al. 1987	Yang & Andersen 1994	Kumagai & Matsunage 1995	Geometric mean
Tissue volume(L)										
Lung	0.46	2.00		0.50	1.00					
Fat	15.43	14.50	13.65	12.80	11.50	14.77	14.00	16.17	10.43	13.58
Liver	2.97	1.50	1.82	3.73	1.70	1.61	2.80	2.20	1.75	2.13
Muscle	34.90	16.50	36.68	37.40	36.30	29.05	43.40	43.47	34.37	33.56
Rapid perfused	2.09	2.10	2.17	2.21	7.10	2.10	3.50	2.60	4.69	2.87
brain	1.30				1.43					
kidney	0.27				0.28				0.28	
others	0.52				0.50					
Blood flow(L/min)										
Fat	0.34	0.25	0.32	0.30	0.28	0.31	0.38	0.29	0.29	0.31
Liver	1.54	1.60	1.55	1.53	1.56	0.40	1.07	1.39	1.40	1.25
Muscle	1.15	0.50	1.04	1.13	0.99	0.66	0.51	1.10	1.23	0.88
Rapid perfused	3.44	2.10	3.05	2.53	3.47	2.20	2.30	3.02	2.92	2.74
brain	0.74				0.79					
kidney	1.22				1.25				1.17	
others	1.48				0.49					
Cardiac output										
at rest(l/min)	6.47		5.75	6.53	6.30	5.79	4.27	5.80	5.84	5.80
Alveolar										
ventilation(l/min)	5.18	6.00	4.44		6.00	5.79	4.23	5.80	5.39	5.31

기존의 여러 연구자들이 PB-PK모델에 이용한 생리학적 변수값(physiological parameter), 각 compartment에 대한 화학물질의 분배계수값(tissue-gas partition coefficient), 대사와 관련된 변수값(metabolic parameter) 등 3가지 측면의 입력변수값을 비교 평가한 후, 적절한 조합을 만들어 이들 입력변수값의 차이로 인한 추계결과의 차이를 분석하고, 실제 실험자료들과의 차이를 비교하였다. 그리고 실제 실험자료와 가장 적합한 추계결과를 나타내는 입력변수값을 추적하여 최적모델을 확립하기 위한 조건을 분석하였다.

연구결과 및 고찰

1. 기존 모델에서 이용된 입력변수값의 비교

PB-PK 모델에 입력되는 변수들은 그 종류가 매우 많으나 크게 생리학적 변수들과 대사와 관련된 변수들 및 연구대상 화학물질과 관련된 변수들로 나눌 수 있다. Table 1은 생리학적 변수들인 각 compartment의 용적 및 혈류량과 관련해서 여러 연구자들이 사용한 값들을 나타낸 것이다. 이들 값은 연구자마다 약간씩 다른 값을 보이고는 있으나 몇몇 예를 제외하고는 대부분 비슷한 값을 보이고 있다. 이것은 이들 값이 대부분 동일한 연구결과(Davis와 Mapleson, 1981; Cowles 등, 1971)에 기반을 두고 구해진 것인데 기인하기 때문으로 생각된다.

Table 2는 여러 연구자들에 의해 사용된 대사와 관련된 변수들의 값을 나타낸 것이며 Table 3은 조

Table 2. Metabolic parameters of several solvents used by several authors for PB-PK modeling

Solvents	Vmax(mg/min)	Km(mg/l)	Reference
Perchloroethylene	0.06	0.30	Ward et al., 1988
	0.17	1.00	Koizumi, 1989
	0.01	0.019	Dallas et al., 1994(a)
Toluene	0.96	0.36	Borm, 1988
	1.57	0.55	Tardif et al., 1993
	2.45	0.30	Purcell et al., 1990
Styrene	2.73	0.36	Ramsey & Andersen, 1984
			Leung, 1992
	2.40	0.36	Hetrick et al., 1991
	5.03	1.04	Löf & Johanson, 1993

Table 3. Tissue-gas partition coefficients of several solvents used by several authors for PB-PK modeling

Solvents	Blood	Lung	Other	Brain	Muscle	Fat	Kidney	Liver	Reference
Perchloroethylene	14.0	14	38	59	29	1455	30	54	Droz et al., 1989
	19.8	49	59	87	59	3020	88	104	Dallas et al., 1994(a)
	11.6				70	1450	59	61	Gearhart et al., 1993
	13.1								Sato & Nakajima, 1979
Toluene	16.0	16	31	44	23	1027	23	40	Droz et al., 1989
	15.6	48			34	1213		48	Tardif et al., 1993
	18.0					1021		84	Purcell et al., 1990
	15.6								Sato & Nakajima, 1979
Styrene	59.0	59	112	170	84	4104	86	154	Droz et al., 1989
	48.0	70	135	135	94	4500	135	130	Löf & Johanson, 1993
	48.0		125	125	94	4502	125	130	Csanady et al., 1994
		228	228	40	2000	228	108		Hetrick et al., 1991

Table 4. Tissue-gas partition coefficients and metabolic parameters of several solvents for PB-PK modeling in this study (for Table 5~Table 7)

Solvents	Model	Tissue-gas partition coefficients	Metabolic parameters
Perchloroethylene	Model 1	Dallas et al., 1994(a)	Dallas et al., 1994(a)
	Model 2	Dallas et al., 1994(a)	Koizumi, 1989
	Model 3	Dallas et al., 1994(a)	Ward et al., 1988
	Model 4	Droz et al., 1989	Dallas et al., 1994(a)
	Model 5	Droz et al., 1989	Koizumi, 1989
	Model 6	Droz et al., 1989	Ward et al., 1988
Toluene	Model 1	Droz et al., 1989	Borm & Barbanson, 1988
	Model 2	Droz et al., 1989	Tardif et al., 1993
	Model 3	Droz et al., 1989	Purcell et al., 1990
Styrene	Model 1	Droz et al., 1989	Ramsey & Andersen, 1984
	Model 2	Droz et al., 1989	Löf & Johanson, 1993
	Model 3	Hetrick et al., 1991	Ramsey & Andersen, 1984
	Model 4	Hetrick et al., 1991	Löf & Johanson, 1993

사대상 화학물질들의 각 compartment에 대한 분배계수를 나타낸 것이다. 퍼클로로에틸렌의 경우 Vmax의 값이 크기는 17배의 차이가 나며 Km의 경우에도 약 5배의 차이가 나고 있다. 톨루엔의 경우에도 Vmax의 값이 약 2.5배, Km의 값이 약 1.8배의 차이가 나고 있다.

스티렌의 경우에는 Ramsey와 Andersen, Leung 및 Hetrick 등의 모델에서는 비슷한 값을 보이고 있으나 Löf와 Johanson의 모델은 이에 비해 Vmax의 값이 최고 약 2배, Km의 값이 약 3배의 차이가 나고 있다. 분배계수의 경우에도 퍼클로로에틸렌이 특히 fat compartment에서 큰 차이가 나고 있는데 Dallas등의 모델에서는 3020, Gearhart등의 모델에서는 1450으로 약 2배의 차이를 보이고 있다. 톨루엔의 경우에는 상대적으로 비슷한 분배계수의 값들을 보이고 있다. Lung compartment의 경우 Droz등의 모델에서는 16, Purcell등의 모델에서는 48로 약 3배의 차이가 나지만 이 compartment는 그 크기가 전체 신체중 차지하는 비율이 매우 낮기 때문에 실제에 있어서 추계치의 차이를 보이지 않게 된다. 스티렌의 경우에는 Droz등, Löf와 Johanson, Csnady등의 모델은 비슷한 것으로 평가되며 Hetrick등의 모델만이 fat compartment의 분배계수가 2000으로 다른

모델들과 큰 차이를 보이고 있다.

2. 분배계수 및 대사관련변수의 차이에 의한 추계 결과의 차이

추계결과는 앞의 모든 변수들의 값의 차이에 의해 다른 값을 보이게 된다. 그러나 일반적으로 생리학적 변수들인 각 장기별 용적 및 혈류량의 값은 연구자에 따른 차이가 작고 추계결과에 대한 영향도 연구대상 화학물질의 성질 및 대사와 관련된 변수들에 비해 상대적으로 작은 것으로 알려져 있다. 또한 모델적용의 기술적인 측면에서도 생리학적 변수들에 의해 차이는 compartment에 대한 분배계수에 의해 쉽게 보정이 될 수 있다. 따라서 우선 생리학적 변수들의 값은 Droz(1986)에 의해 제시된 값을 사용하였고 본 논문의 후반에 최적모델에 가장 접근된 모델이 만들어진 이후 생리학적 변수들의 차이에 따른 추계결과의 비교를 실시하였다.

이상의 내용에 근거하여 각 물질에 대하여 여러 연구자들에 의해 제시된 분배계수들과 대사관련 변수들을 조합하고(Table 4), 각각의 조합을 이용하여 추계치를 구해 실제 실험자료와 비교한 것을 Table 5~Table 7에 나타내었다. 뒤에 기술할 내용이지만 생리학적 변수의 차이에 의한 추계결과의 차이 및 최적 정합도를 위한 최적 모델의 추계결과

역시 비교의 편의성을 위해 같은 표에 나타내었다.

Table 5는 퍼클로로에틸렌을 추계한 결과이다. 혈중 퍼클로로에틸렌과 호기중 퍼클로로에틸렌은 모든 모델에서 비슷한 값을 보이고 있으며 특히 같은 분배계수를 사용한 경우에는 더욱 비슷한 값을 보이고 있다. Vmax와 Km은 모델마다 그 차이가 큼에도 불구하고 추계결과에서는 그리 크지 않은 차이를 보여 그 영향력이 낮은 것으로 보인다. 그러나 뇨중 대사물질(TCA)의 양의 경우에는 Vmax와 Km에 따라 큰 차이를 보이는 것으로 나타났다. Dallas등이 사

용한 변수값에 의한 모델의 결과는 작업종료시 8.0 mg/g creatinine 또는 7.8 mg/g creatinine으로 실험값인 7.2-9.7 mg/g creatinine과 비슷한 범위를 보였으나 Koizumi의 값에 의한 추계치는 각각 125.3 mg/g creatinine 또는 118.0 mg/g creatinine, Ward등의 값에 의한 추계치는 각각 47.4 mg/g creatinine 또는 45.5 mg/g creatinine으로 실제 실험결과와 큰 차이를 보였다. 이와 같은 현상은 퍼클로로에틸렌은 대사가 잘 되지 않고 따라서 주로 호기를 통해 배출되는 물질인 것과 관련이 있다.

Table 5. Comparison of simulation results of the several PB-PK models with data obtained in workers for perchloroethylene. *

Biological indicators	Model								Measured	Reference
	1	2	3	4	5	6	Modified ¹	Best fit ²		
Calv0(ppm) ^a	30	27	29	30	27	29	30	30	23	Monster, 1986
Calv15(ppm) ^b	15	11	13	12	9	11	13	11	9.5 8.0 10.0 9.5	Droz, 1984 Monster, 1986 ACGIH, 1995 DFG, 1991
Cven0(mg/l) ^c	4.7	4.4	4.6	3.5	3.3	3.4	3.5	3.1	2.3	Monster, 1986
Cven15(mg/l) ^d	2.0	1.6	1.9	1.2	0.9	1.1	1.2	0.9	1.0 1.0 1.0	Lawery et al., 1983 ACGIH, 1995 DFG, 1991
Cum0 (mg/g creatinine) ^e	8.0	125.3	47.4	7.8	118.0	45.5	7.8	8.0	9.7 7.2 7.0(mg/l)	Monster, 1986 Droz, 1984 ACGIH, 1995
Cum15 (mg/g creatinine) ^f	8.0	123.0	47.4	7.8	110.1	44.8	7.8	6.8	-	
Cum64 (mg/g creatinine) ^g	7.8	114.7	47.4	7.8	89.8	42.4	7.8	4.8	4.9	Monster, 1986

^a the alveolar perchloroethylene concentration 0.5 hour postexposure

^b the alveolar perchloroethylene concentration 15 hours postexposure

^c the venous blood perchloroethylene concentration 0.5 hour postexposure

^d the venous blood perchloroethylene concentration 15 hours postexposure

^e the concentration of trichloroacetic acid in urine at the end of the shift

^f the concentration of trichloroacetic acid in urine 15 hours postexposure

^g the concentration of trichloroacetic acid in urine 64 hours postexposure

¹ Results of simulation with mean values of physiological parameters reported by several authors

² Results of simulation with modified metabolic and physiological parameters for best fit

* Occupational exposure to 50ppm perchloroethylene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

Table 6. Comparison of simulation results of the several PB-PK models with data obtained in workers for toluene*

Biological indicators	Model					Measured	Reference
	1	2	3	Modified ¹	Best fit ²		
Calv0(ppm) ^a	11.6	8.7	6.5	8.6	6.9	3.5 7.3 7.9 23	Apostoli et al., 1982 Campbell et al., 1987 Droz et al., 1987 Brugnone et al., 1986
Calv15(ppm) ^b	2.3	2.0	1.6	2.2	1.4	0.7 1.0 1.4	Campbell et al., 1987 Brugnone et al., 1986 Droz et al., 1987
Cven0(mg/l) ^c	1.26	1.04	0.85	1.00	0.88	0.60 0.55 0.98 0.74 0.54	Apostoli et al., 1982 Nise et al., 1989 Campbell et al., 1987 Foo et al., 1988 Ogata et al., 1970
Cven15(mg/l) ^d	0.14	0.12	0.10	0.14	0.09	0.07 0.03	Nise et al., 1989 Brugnone et al., 1986
Cum0(g/g creatinine) ^e	1.08	1.23	1.38	1.25	1.39	1.8 1.5 1.4 1.7 1.0	De Rosa et al., 1985 De Rosa et al., 1987 Ogata & Taguchi, 1988 Foo et al., 1991 Campbell et al., 1987
Cum15(g/g creatinine) ^f	0.72	0.71	0.71	0.71	0.70	0.72	-

^a the alveolar toluene concentration 0.5 hour postexposure

^b the alveolar toluene concentration 15 hours postexposure

^c the venous blood toluene concentration 0.5 hour postexposure

^d the venous blood toluene concentration 15 hours postexposure

^e the concentration of hippuric acid in urine at the end of the shift

^f the concentration of hippuric acid in urine 15 hours postexposure

¹ Results of simulation with mean values of physiological parameters reported by several authors

² Results of simulation with modified metabolic and physiological parameters for best fit

* Occupational exposure to 50ppm toluene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

즉 Table 2에서 알 수 있듯이 퍼클로로에틸렌의 Vmax는 연구자에 따라 0.01에서 0.17 mg/min으로 17배나 차이가 나지만 그 Vmax 값의 범위가 틀루엔이나 스티렌의 0.96-2.45 mg/min, 2.40-5.03 mg/min와 비교해 보면 알 수 있듯이 매우 낮은 값들이다. 따라서 각 모델에 입력된 Vmax의 차이는 대사물질의 양에는 직접적으로 큰 영향을 미치게 되지만 대사되는 양 자체가 흡수된 퍼클로로에틸렌의

배출에서 상대적으로 매우 적은 부분을 차지하는데 불과하기 때문에 혈중 또는 호기중 퍼클로로에틸렌의 농도에는 별 영향을 주지 못하게 된다.

모델 1, 2, 3과 모델 4, 5, 6은 분배계수 특히 fat compartment에 대한 분배계수가 3020과 1455로 큰 차이를 보이고 있다. 따라서 모델 1, 2, 3에서는 퍼클로로에틸렌이 체내 축적이 상대적으로 많이 되는 것으로 추계되기 때문에 호기중, 혈중 퍼클로로

Table 7. Comparison of simulation results of the several PB-PK models with data obtained in workers for styrene*

Biological indicators	Model						Measured	Reference
	1	2	3	4	Modified ¹	Best fit ²		
Calv0(ppm) ^a	3.0	2.8	4.1	3.9	5.5	6.6	6.4 8.8	Pezzagno et al., 1985 Perbellini et al., 1990
Cven0(mg/l) ^b	1.48	1.41	1.27	1.22	1.52	1.15	0.81 0.94 0.51 1.69 0.62 0.55	Apostoli et al., 1983 Bartolucci et al., 1987 Imbriani et al., 1990 Perbellini et al., 1990 Ghittori et al., 1987 ACGIH, 1995
Cven15(mg/l) ^c	0.18	0.18	0.16	0.16	0.24	0.11	0.02	ACGIH, 1995
Cum10 (g/g creatinine) ^d	1.25	1.29	1.20	1.23	1.10	1.04	1.10 0.94 0.91 0.80 0.83 1.07(mg/l) 0.98(mg/l) 0.89(mg/l) 0.75(mg/l)	Bardodej & Bardodejova, 1970 Guillemin et al., 1982 Bartolucci et al., 1986 ACGIH, 1995 Ikeda et al., 1982 Gotell et al., 1972 Imbriani et al., 1990 Takahashi et al., 1989 Perbellini et al., 1990
Cum115(g/g creatinine) ^e	0.29	0.29	0.27	0.26	0.28	0.22	0.21 0.29 0.30	Guillemin et al., 1982 Bartolucci et al., 1986 ACGIH, 1995
Cum20(g/g creatinine) ^f	0.51	0.52	0.49	0.50	0.44	0.42	0.32 0.26(mg/l) 0.19 0.24 0.44(mg/l) 0.24	Guillemin et al., 1982 Apostoli et al., 1983 Bartolucci et al., 1986 Ikeda et al., 1982 Takahashi et al., 1989 ACGIH, 1995
Cum215(g/g creatinine) ^g	0.22	0.22	0.21	0.20	0.20	0.18	0.20 0.12 0.10	Guillemin et al., 1982 Bartolucci et al., 1986 ACGIH et al., 1995

^a the alveolar styrene concentration 0.5 hour postexposure

^b the venous blood styrene concentration 0.5 hour postexposure

^c the venous blood styrene concentration 15 hours postexposure

^d the concentration of mandelic acid in urine at the end of the shift

^e the concentration of mandelic acid in urine 15 hours postexposure

^f the concentration of phenylglyoxylic acid in urine at the end of the shift

^g the concentration of phenylglyoxylic acid in urine 15 hours postexposure

¹ Results of simulation with mean values of physiological parameters reported by several authors

² Results of simulation with modified metabolic and physiological parameters for best fit

* Occupational exposure to 50ppm styrene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

에틸렌의 농도가 높게 나타나게 된다. 퍼클로로에틸렌의 추계에 사용된 6개 모델중 상대적으로 실제 실험결과와 가장 근접한 추계결과를 보이는 것은 모델 4, 즉 Droz등의 분배계수와 Dallas등의 대사관련 변수값들을 사용한 결과이다.

그러나 이 모델의 경우에도 폭로 64시간후의 뇨중 TCA의 추계량이 7.8 mg/g creatinine으로 실제 실험결과인 4.9 mg/g creatinine과 큰 차이를 보이고 있다. 즉 실제 폭로에서는 시간이 지남에 따라 뇨를 통한 TCA의 배설량이 감소하는데 모델 추계 결과에 있어서는 감소하지 않는 것으로 나타났다. 이 현상의 원인으로서는 모델에서 폭로후 64시간 후의 체내 축적량이 실제보다 크게 평가되었거나 또는 대사물질의 형성속도 또는 배설속도가 실제보다 낮은 것으로 추계되었을 가능성을 생각할 수 있다. 모델 4에 의한 폭로 15시간후의 호기중 또는 혈중 퍼클로로에틸렌의 농도를 보면 각각 12 ppm, 1.2 mg/l로 실제 실험결과인 8.0 ppm - 9.5 ppm, 1.0 mg/l에 비해 다소 높은 것으로 나타나 폭로 15시간후의 체내 축적량의 약간 과대평가되었을 것으로 보인다. 그러나 이와 같은 20 % 정도의 적은 차이로 인하여 폭로 64시간 후 뇨중 TCA의 모델추계치가 실험치보다 1.5배이상 높은 값을 보이는 것은 충분히 설명되지는 않으며, 따라서 그 주원인은 대사물질의 생성속도나 배설속도가 실제보다 느린 것으로 추계되었기 때문인 것으로 보인다.

Table 6은 톨루엔을 추계한 결과이다. Purcell등이 제시한 대사관련 변수값들을 이용한 모델이 Tardif등이 제시한 대사관련 변수값들을 이용한 모델과 Borm과 Barbanson이 제시한 대사관련 변수값들을 이용한 모델보다 대부분의 항목에서 양호한 결과를 보였다. 전반적으로 모든 경우에서 폭로 15시간후의 혈중 및 호기중 톨루엔의 농도 추계치가 실제 실험치보다 다소 높은 값을 보이는 것은 이들 모델들이 톨루엔에 폭로후 일정시간이 지났을 때 체내에 톨루엔이 축적되어 있는 양을 실제보다 과도하게 추계하는 것으로 평가된다.

Table 7은 스티렌을 추계한 결과이다. Hetrick등이 제시한 분배계수와 Löf와 Johanson이 제시한 대사관련 변수들을 이용한 모델 4의 경우가 가장 실제자료와 근접한 결과를 나타낸 것으로 보이나 대부분의 항목에서 4가지 형태의 자료들이 입력된 모델

추계의 결과들은 비슷한 값을 나타내었다. 특히 대사관련 변수들의 차이에 의한 추계결과의 차이는 매우 작은 것으로 나타났다. 이것은 Ramsey와 Andersen이 제시한 Vmax의 값 2.73 mg/min과 Löf와 Johanson이 제시한 값 5.03 mg/min은 의견상 큰 차이로 보이지만 실제 이 범위의 값들을 나타내는 화학물질은 대사가 매우 잘되는 화학물질이고 이럴 경우에는 enzyme system이 포화상태에 이르지 않는 한 실제 대사과정에는 큰 차이가 없는 것으로 나타난다. 따라서 본 연구에서 가장한 폭로 상태는 enzyme system을 포화상태에 이르게는 하지 않는 정도이며, 그 결과 대사관련 변수들의 차이에 의한 추계결과의 차이가 매우 작은 것으로 나타난 것으로 생각된다. 모든 모델에 의한 추계치가 실제 실험자료와 가장 큰 차이를 보이고 있는 항목은 폭로 15시간후의 혈중 스티렌으로 ACGIH에서는 0.02 mg/l의 값을 제시하고 있으나 추계결과는 0.16-0.18 mg/l의 범위를 보였다. 이것은 스티렌에 폭로된 다음 일정 시간이후의 체내 스티렌 축적량을 추계한 결과가 기존 자료들을 사용한 경우 실제보다 과대평가된다는 것을 의미한다.

3. 생리학적 변수의 차이에 의한 추계결과의 차이

PB-PK 모델에 적용되는 생리학적 변수 즉 compartment와 관련된 변수의 차이에 의한 추계결과의 변화를 Table 5~Table 7의 한 열(modified values)에 나타내었다. 이 추계결과는 분배계수와 대사관련 변수들은 Table 5~Table 7에 제시된 추계결과들 중에 실제 실험치와 가장 근접한 결과를 보인 입력값을 선택하고, 생리학적 변수값은 여러 연구자들이 사용한 값들의 기하평균값(Table 1의 마지막 컬럼)을 모델에 적용하여 구하였다.

퍼클로로에틸렌의 경우에는 생리학적 변수의 값이 변화하여도 대부분의 항목에서 추계결과가 동일한 값을 보였다. 톨루엔과 스티렌의 경우는 뇨중 대사물질은 큰 차이를 보이지 않았으나 호기중 및 혈중 농도는 compartment와 관련된 값을 변형시켰을 때 다소 다른 결과를 보였다. 이것은 퍼클로로에틸렌의 경우에는 상당량이 호기를 통해 배설되고 적은 양만이 체내에 흡수되어 분포, 대사과정을 거치는 반면 톨루엔과 스티렌의 경우에는 대부분의 양이 체내에 흡수되어 분포, 대사되기 때문에 체내의 com-

Table 8. Simulation parameters used in the PB-PK model for best fit

Parameters		Perchloroethylene	Toluene	Styrene
Tissue-gas partition coefficient	Lung	12	16	20
	Muscle	29	23	40
	Fat	1450	500	1000
	Brain	59	44	170
	Kidney	29	23	86
	Liver	54	40	108
	Others	38	31	112
	Blood	12	16	20
Metabolic constant	Vmax (mg/min)	0.015	2.45	2.73
	Km (mg/l)	4.56	0.30	0.36

partment와 관련된 값의 변화에 상대적으로 민감하기 때문인 것으로 해석된다. compartment와 관련된 변수중 fat compartment의 용적은 Droz (1986)가 제시한 값이 15.43 L인 반면 변형된 값은 13.577 L로 다소 낮기 때문에 흡수된 유기용제가 신체에 축적되는 양이 적고 따라서 혈중 농도 및 호기를 통해 배출되는 양은 높게 추계되는 것으로 생각된다. 따라서 주로 대사과정을 통해 배설되는 화학물질의 경우에는 해부학적인 생리기관들에 관한 입력값의 차이에 의해서도 추계결과의 차이를 가져올 수 있는 것으로 생각된다.

그러나 어떤 입력값이 더 실제 상황과 일치하는 결과를 보이는가를 판단하는 것은 쉽지 않다. 본 조사의 결과를 보면 각 변수의 입력값으로 여러 연구자들이 사용한 값의 기하평균값을 사용한 경우 폭로 후의 호기중 스티렌이 5.5 ppm으로 Droz가 제시한 값을 사용한 경우의 3.9 ppm보다 실제 실험치인 6.4-8.8 ppm에 가까운 것으로 나타났다. 반면에 폭로 0.5시간후의 혈중 스티렌, 폭로 15시간 후의 호기중 및 혈중 톨루엔, 그리고 혈중 스티렌 등의 경우에는 여러 연구자들이 사용한 값의 기하평균값을 사용한 경우가 실제 실험치와의 차이가 더 큰 것으로 나타났다. 이런 상황에서는 compartment와 관련된 변수와 관련해서 어느 경우가 더 양호한 추계결과를 보인다고 단정하기 어려운 실정이다. 더구나 현재 단계에서 분배계수와 각 compartment의 용적비 등이 고정되어 있지 않은 상황에서는 더욱 판단이 어려운 실정이다. 앞에서 거론한 바와 같이 compartment와 관련된 생리학적 변수값의 차이는

추계결과에 대한 영향력이 상대적으로 적고 또한 그 차이는 화학물질들의 각 compartment에서의 분배계수의 조절을 통해 보정이 가능하다는 점에서 본 연구에서 Droz(1986)가 제시한 생리학적 변수값들을 사용한 것이 문제가 없는 것으로 생각된다.

4. 최적 모델의 확립

모델의 추계치와 실제 실험치와의 최적의 정합도를 얻기 위해서 일부 대사관련 변수들과 생리학적 변수들의 값을 변화시켜 입력한 결과를 Table 5~Table 7의 추계결과의 마지막 열에 나타내었다. 변화시킨 입력변수들 값은 문헌에서 적합한 자료를 선정하였으나, 입력하여 추계한 결과가 양호하지 않은 경우, 일부 변수값을 임의로 크게 변화시켜 보았고 그 변화값에 대한 타당성을 평가하였다. 변화시킨 분배계수 및 대사관련 변수 등의 상세한 내용은 Table 8에 나타내었다. 퍼클로로에틸렌의 경우는 혈액의 공기에 대한 분배계수값은 Gearhart등 (1993)이 제시한 값과 비슷한 12를 사용하였고 Km의 값으로는 Rao와 Brown(1993)이 인용한 Reitz가 제시한 값인 4.56 mg/l을 사용하였다. 다만 Vmax의 값은 최적의 정합도를 얻기위해 Dallas등 (1994)이 제시한 값보다 50 % 높은 0.015 mg/min을 사용하였다. 톨루엔은 fat compartment의 분배계수값을 500으로 줄인 것을 제외하고는 변화를 주지 않았으며 스티렌은 혈액의 공기에 대한 분배계수값과 fat compartment의 분배계수값을 각각 20과 1000으로 다른 연구자들이 제시한 값에 비해서는 다소 크게 변화시켜 모델에 입력값으

로 사용하여 보았다.

퍼클로로에틸렌의 경우 이전 모델에 의한 추계결과에 비해 폭로후와 폭로 15시간 후의 혈중 퍼클로로에틸렌의 추계치가 각각 3.1 mg/l과 0.9 mg/l로서 실제 실험 결과인 2.3 mg/l과 1.0 mg/l에 접근하는 결과를 보였다. 이전 모델들에 의해서 제대로 설명되지 못하던 폭로 64시간 후 뇨중 TCA농도의 추계결과는 새로운 모델에 의해서는 4.8 mg/g creatinine으로 실제 실험치인 4.9 mg/g creatinine 와 일치하는 결과를 얻을 수 있었다. 이것은 새로운 모델에서는 과거모델과는 달리 Km의 값이 4.56 mg/l로서, 대사가 빠른 속도로 진행되고 그 결과 대사물질의 배설이 신속하게 진행되는 것으로 추계됨에 따라 폭로 후 체내 대사물의 배출량이 시간에 따라 감소되는 것을 잘 반영했기 때문인 것으로 생각된다.

톨루엔의 경우는 이전 모델과 추계결과에서 현저한 차이를 보이는 것은 아니나 폭로 15시간후의 호기중 및 혈중 톨루엔의 추계결과가 이전 모델에서 각각 1.6 ppm, 0.10 mg/l이던 것이 1.4 ppm, 0.09 mg/l로서 약간씩 실험결과와 근접한 방향으로 개선되었다.

스티렌의 경우에는 새로운 모델에 의해서 과거 모델에 비해 개선된 결과를 보였다. 특히 큰 차이를 보이던 폭로 0.5시간 후의 호기중 스티렌의 농도와 폭로 15시간후의 혈중 스티렌의 추계결과가 각각 3.9 ppm과 0.16 mg/l로서 실제 실험치인 6.4-8.8 ppm과 0.02 mg/l에 비해 현저한 차이를 보이던 과거 모델과는 달리 새로운 모델에서는 6.6 ppm과 0.11 mg/l로서 개선되었다. 그외의 모든 항목에서도 과거 모델과 비슷하거나 개선된 결과를 보여 새로운 모델의 추계능력이 개선되었음을 알 수 있다.

퍼클로로에틸렌의 경우는 대부분 입력자료가 기존 연구에 의해 확인되거나 제시한 값들 중에서 선정되었기 때문에 이를 통해 확립된 최적모델은 타당성이 매우 높다고 생각된다. 톨루엔과 스티렌의 최적모델로 제시한 모델의 경우는 fat compartment의 분배계수와 같이 일부 변수에서 기존에 제시되지 않은 값을 사용하였다. 기존에 제시되지 않은 새로운 값을 입력한 것이 실제 실험결과에 더 부합되는 추계결과를 보이는 이유가 기존에 보고된 fat compartment의 분배계수값이 잘못 얻어진 것으로 생각하기

에는 어렵다. 이와같은 현상을 나타내는 이유로 추정가능한 것은 기존의 모델이나 본 연구에서 사용된 모델 모두 fat compartment가 독립된 compartment이고 따라서 다른 compartment와의 사이에 물질의 이동이 없는 것으로 되어 있으나, 실제 신체 내에서는 다른 compartment 예를 들어 muscle compartment로 물질의 이동이 있을 가능성이 있다. 이런 사실이 모델에는 적용되어 있지 않기 때문에 fat compartment의 분배계수가 낮게 입력되는 것이 오히려 실제 현상과 잘 부합된 결과를 보인 이유가 될 수도 있다. Hattis등(1994)도 이미 이와 비슷한 내용을 제시한 바 있다. 그러나 이와 같은 모델은 지금까지는 제시된 바 없고 Table 8에서 제시된 입력자료가 가장 적합한 것이라고 단정지을 수는 없으나 이에 대해서는 앞으로 좀 더 연구고찰이 필요한 것으로 생각된다.

Fig. 2~Fig. 11은 이상과 같이 최종적으로 확립된 최적 모델에 의해 호기중 및 혈중 농도와 뇨중 대사물질의 농도의 변화를 추계한 결과를 나타낸 것이다. 이들은 앞의 모든 추계와 마찬가지로 모두 평균 작업조건 및 평균 작업자가 TLV에 해당하는 농도로 만성적으로 직업적인 폭로되었을 때의 결과를 추계한 것들이다.

퍼클로로에틸렌의 경우는 호기중 및 혈중 퍼클로로에틸렌 농도(Fig. 2와 Fig. 3)를 보면 톨루엔(Fig 5와 Fig. 6)이나 스티렌(Fig. 8과 Fig. 9)의 경우와는 달리 작업 다음날 아침까지도 높은 값을 유지하는 것으로 나타나 주중의 반복되는 작업에 의해서 퍼클로로에틸렌이 체내에 축적되는 사실을 보여주고 있다. 또한 금요일 이후 작업이 없는 주말을 거쳐 다음 주 월요일 아침까지 64시간 이후에 이르러서도 호기중 퍼클로로에틸렌이 약 10 ppm, 혈중 퍼클로로에틸렌이 약 1 mg/l의 농도를 보여 체내 축적된 퍼클로로에틸렌이 미처 다 체외로 배출되지 못한 것을 보여주고 있다.

뇨중으로 배설되는 TCA의 경우도 마찬가지로 현상을 보여주고 있는데 작업이 종료된 후에는 그 농도가 작업시에 비해서는 다소 낮아지지만 그 농도가 매일 조금씩 높아지다가 주말의 64시간의 휴식을 통해서도 다소 감소하기는 하지만 체내에서 모두 배출되지 못하여 주초의 작업이 시작되기전에 이미 상당 농도를 유지하고 있는 것을 보여주고 있다(Fig. 4).

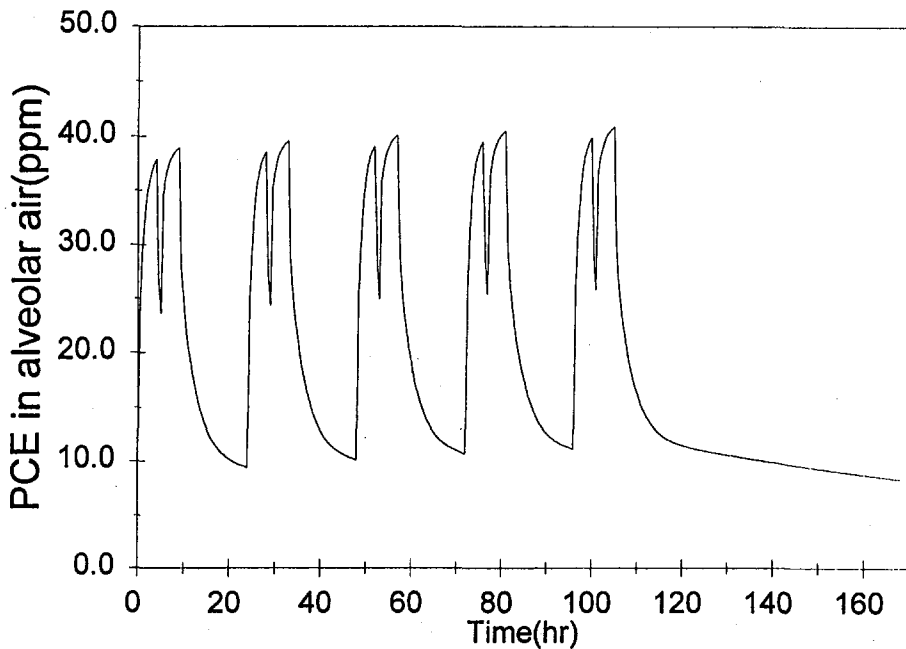


Fig. 2. Simulation of alveolar perchloroethylene concentration during an occupational exposure to 50 ppm toluene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

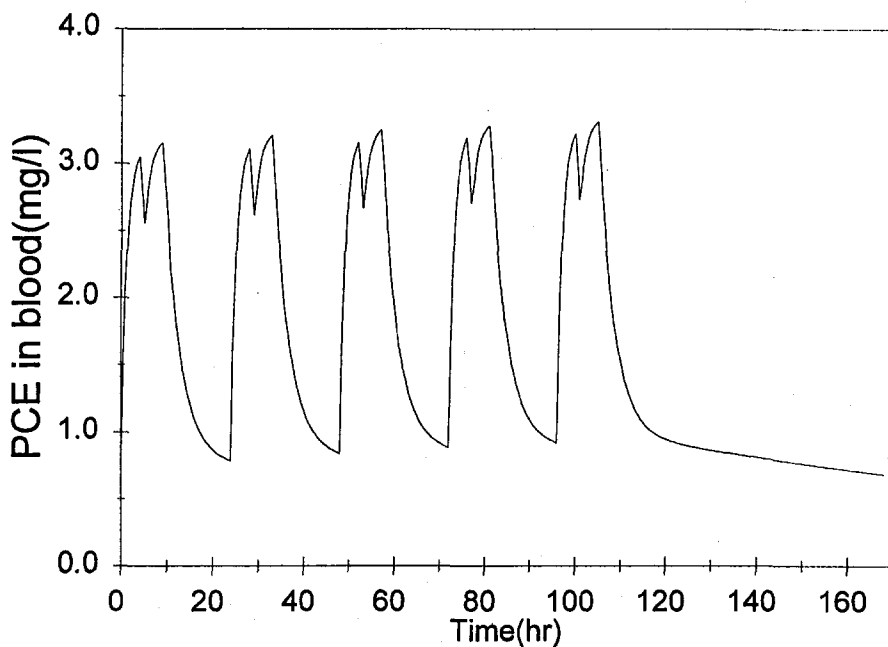


Fig. 3. Simulation of venous blood perchloroethylene concentration during an occupational exposure to 50 ppm perchloroethylene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

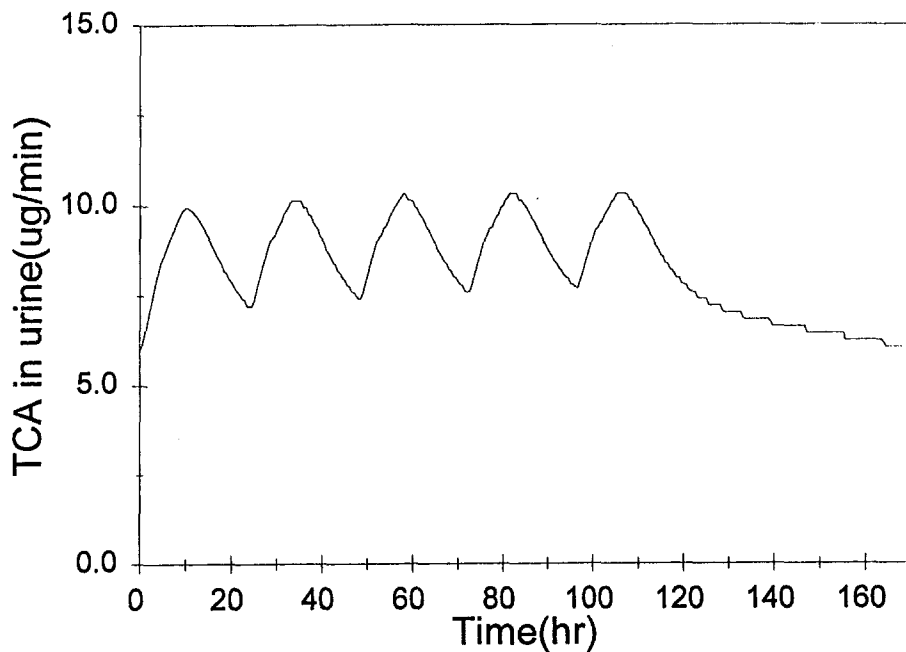


Fig. 4. Simulation of urinary trichloroacetic acid concentration during an occupational exposure to 50 ppm perchloroethylene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

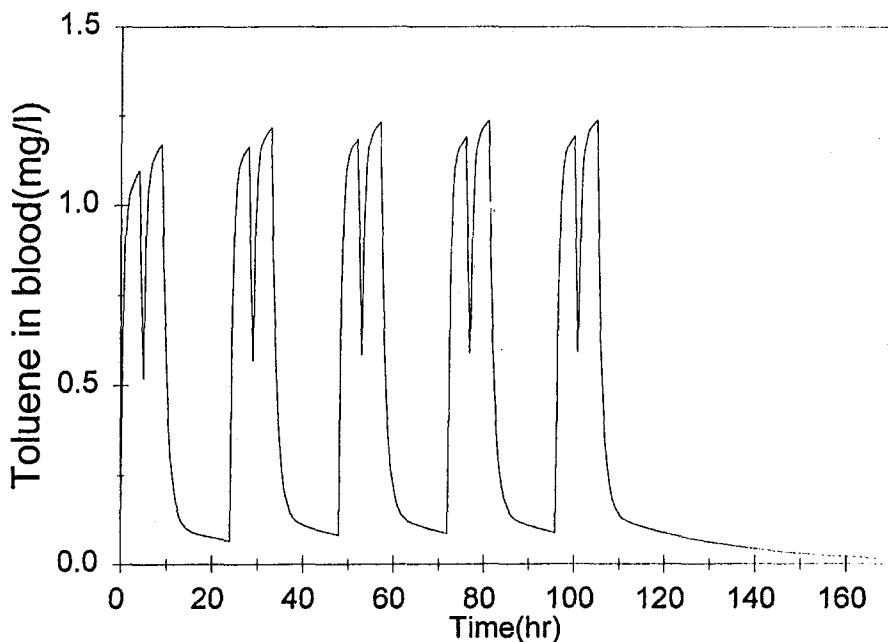


Fig. 5. Simulation of alveolar toluene concentration during an occupational exposure to 50 ppm perchloroethylene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

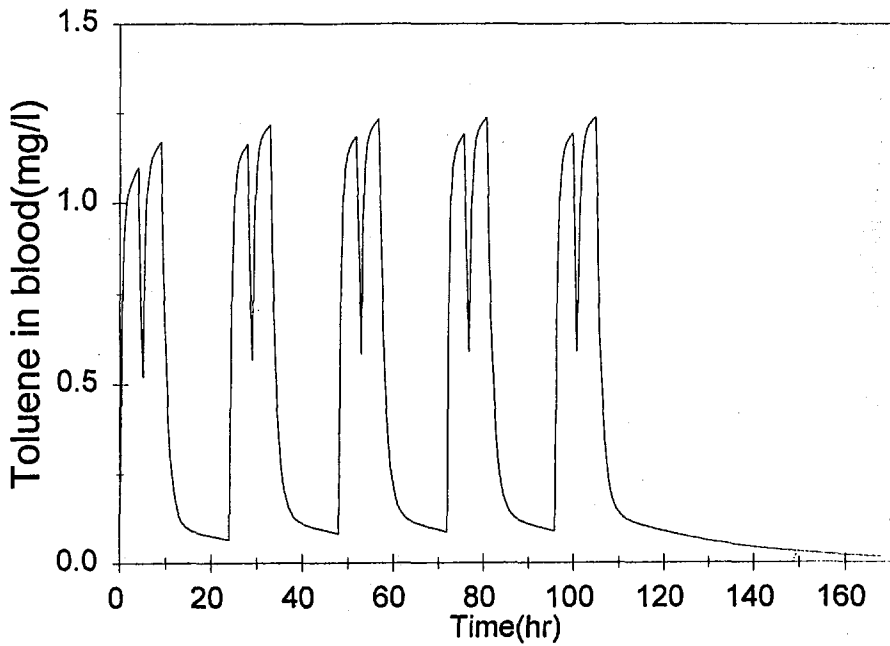


Fig. 6. Simulation of venous blood toluene concentration during an occupational exposure to 50 ppm toluene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

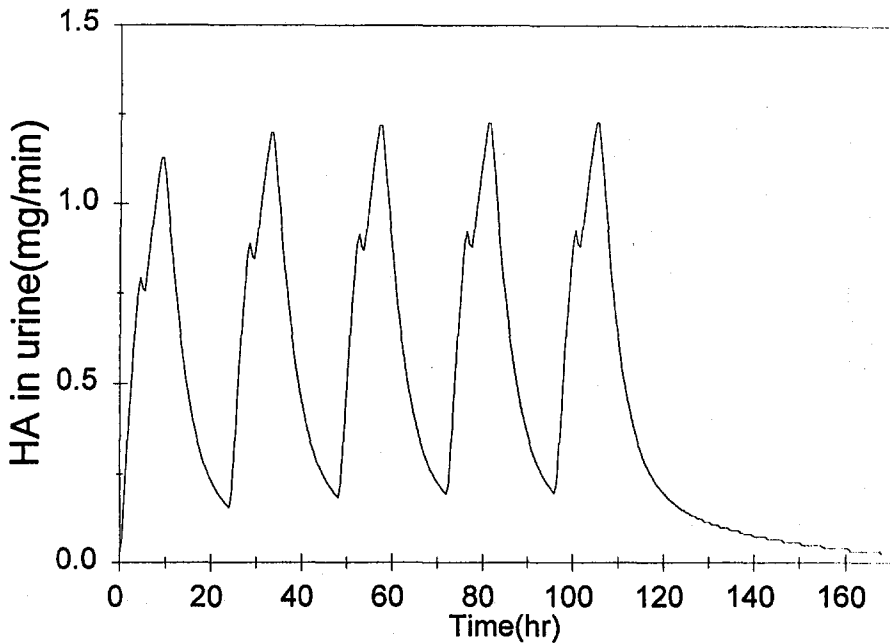


Fig. 7. Simulation of urinary hippuric acid concentration during an occupational exposure to 50 ppm toluene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

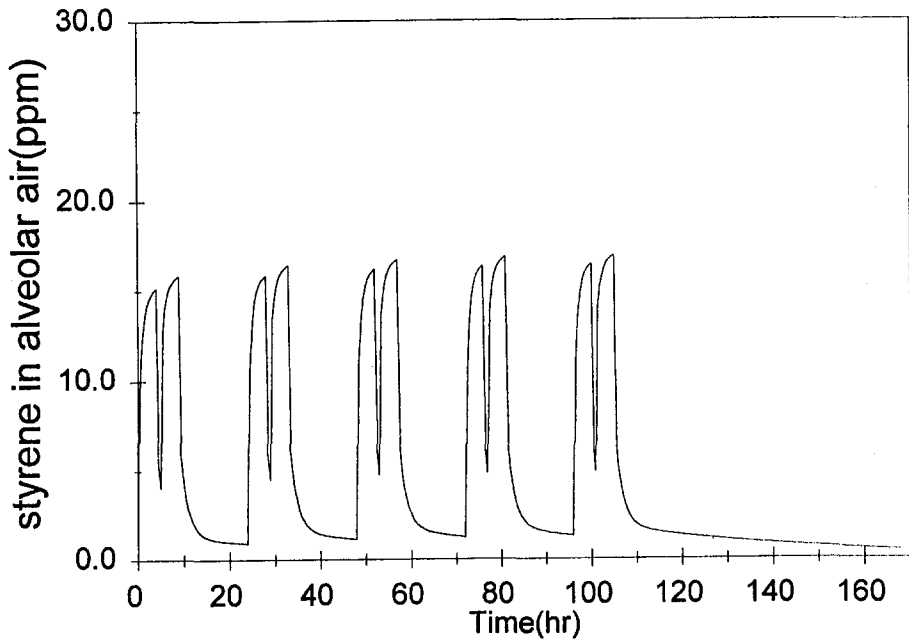


Fig. 8. Simulation of alveolar styrene concentration during an occupational exposure to 50 ppm styrene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

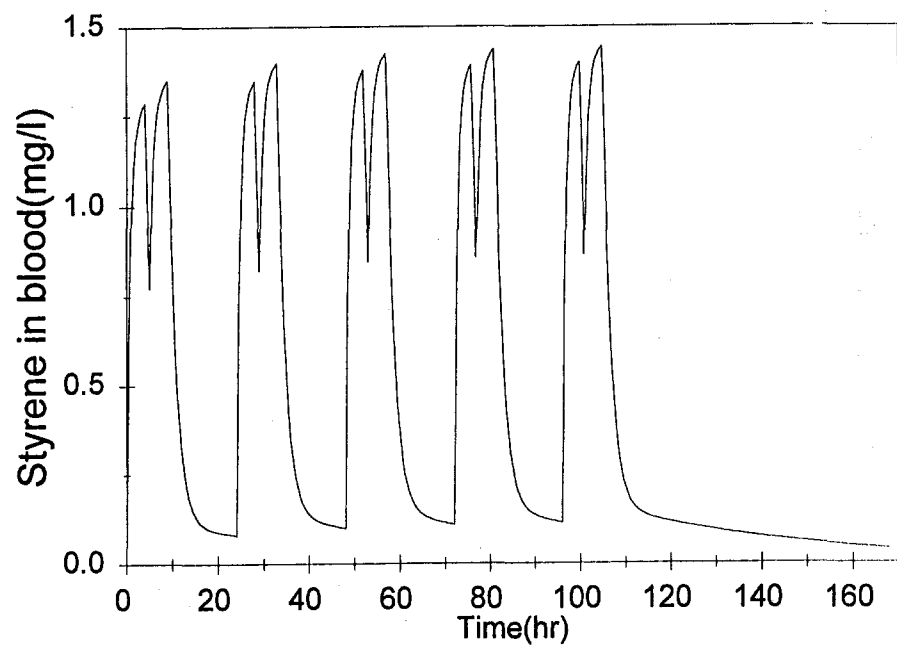


Fig. 9. Simulation of venous blood styrene concentration during an occupational exposure to 50 ppm styrene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

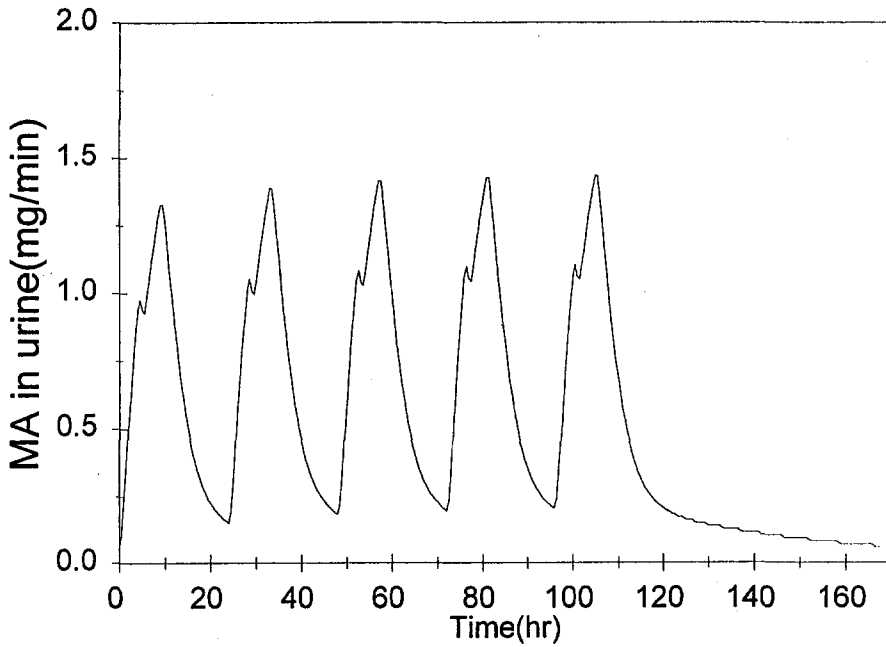


Fig. 10. Simulation of urinary mandelic acid concentration during an occupational exposure to 50 ppm styrene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

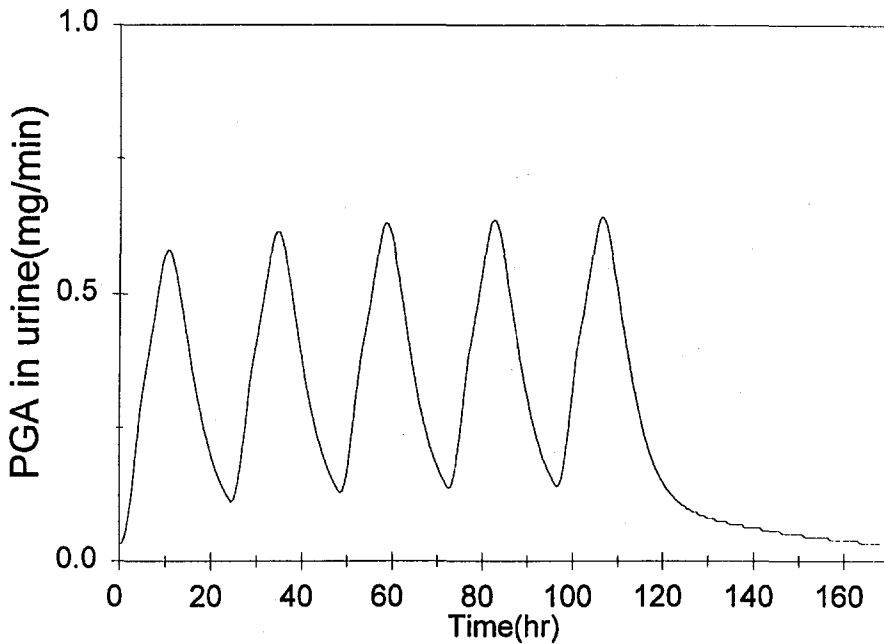


Fig. 11. Simulation of urinary phenylglyoxylic acid concentration during an occupational exposure to 50 ppm styrene: 8 hours/day with 1 hour break, 5 days/week

반면 톨루엔과 스티렌의 경우는 퍼클로로에틸렌과 비교하여 매우 빨리 체외로 배출되는 것을 알 수 있다. 점심시간 1시간 휴식에 의해서도 호기중 및 혈중 농도가 급격히 낮아지는 것을 볼 수 있다. 매일 매일의 작업을 통해서 약간씩 체내 농도가 증가하지만 주말의 휴식을 통해서 거의 대부분의 양이 배출되는 것을 알 수 있다. 뇨중 hippuric acid (Fig. 7)나 mandelic acid (Fig. 10)에 비해서는 PGA가 다소 배출속도가 느린 것으로 보이는데 (Fig. 11) 이것은 PGA는 mandelic acid로부터 생성되는 과정을 통해 생성속도가 느린 사실에 기인하는 것으로 생각된다.

결 론

이상과 같이 PB-PK 모델은 독성물질에 폭로된 경우에 체내에서 독성물질의 거동을 일목요연하게 제시할 수 있다. 본 연구결과에는 호기중 및 혈중의 독성물질의 농도와 뇨중 대사물질만을 나타내었으나 PB-PK모델은 각 표적기관별 독성물질의 농도의 변화 역시 추계가 가능하기 때문에 이를 통해 표적기관에 대한 영향을 추계할 수 있는 자료를 얻을 수 있다. 그밖에도 작업조건의 변화, 작업자의 생리학 적 또는 대사능력의 차이 등에 따른 독성물질의 체내 거동 역시 실제로는 예측하기 매우 어렵고 실험 하기도 어려우나 PB-PK모델을 통해서도 입력자료의 변화를 통해 쉽게 추계가 가능하다. 이와 같이 PB-PK모델은 여러가지 상황에서 독성물질의 체내 거동을 가장 이론적으로 타당하게 또한 정량적으로 나타낼 수 있다. 따라서 PB-PK모델은 연구목적에 따라 다양하게 응용할 수 있으며 실험결과와 해석뿐 아니라 실험 구상단계부터 실험결과를 예측하고 그에 따라 효율적인 연구조사의 계획을 수립하는 과정 등에도 매우 유용하게 사용될 수 있다.

그러나 PB-PK모델의 추계결과는 그 입력변수에 따라 영향을 크게 받게 된다. 기존의 문헌에서 보고된 여러 연구자들이 사용한 변수들은 서로간에 큰 차이를 보이고 있고, 그 차이가 추계결과에 있어서 상당한 차이를 나타내는 것으로 본 연구결과에서도 확인되었다. 따라서 PB-PK 모델을 사용할 때, 입력변수에 대한 철저한 검증이 필요하며, 생체내 화학물질의 거동을 좀 더 잘 설명할 수 있기 위해서는

PB-PK 모델구조의 변화 등에 대해서도 검토가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold limit values of chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 1995-1996. Cincinnati, 1995.

Andersen ME, Krishnan K. Physiologically based pharmacokinetics and cancer risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:103-108.

Andersen ME, MacNaughton MG, Clewell HJ, Paustenbach DJ. Adjusting exposure limits for long and short exposure periods using a physiological pharmacokinetic model. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:335-343.

Andersen ME, Ramsey JC. A physiologically-based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and human. *Dev Toxicol Environ Sci* 1983;11:415-418.

Apostoli P, Brugnone F, Perbellini L, Cocheo V, Bellomo ML, Silvestri R. Biomonitoring of occupational toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;50:153-168.

Apostoli P, Brugnone F, Perbellini et al. Occupational styrene exposure: environmental and biological monitoring. *Am J Ind Med* 1983;4:741.

Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethyl benzene, styrene, and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970;31:206-209.

Bartolucci GB, Corona P, De Rosa et al. Environmental and biological monitoring of workers exposed to styrene. In: *Biological monitoring of exposure to chemicals, organic compounds*. Eds.: Ho M, Dillon H. New York: Wiley Interscience, p. 155. 1987.

Bartolucci GB, De Rosa E, Gori GP, Corona PC, Perbellini L, Brugnone F. Biomonitoring of occupational exposure to styrene. *Appl Ind Hyg* 1986;1:125-131.

Borm PJ, de Barbanson B. Bias in biologic monitoring caused by concomitant medication. *J Occup Med* 1988;30(3):214-223.

Brugnone F, De Rosa E, Perbellini L,

Bartolucci GB. Toluene concentrations in the blood and alveolar air of workers during the workshift and the morning after. *Br J Ind Med* 1986;43:56-61.

Campbell L, Marsh DM, Wilson HK. Towards a biological monitoring strategy for toluene. *Ann Occup Hyg* 1987;31(2):121-133.

Cohr, K. Stokholm, J. Toluene - A toxicologic review. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:71-90.

Cowles AL, Borgstedt HH, Gillies AJ. Tissue weight and rates of blood flow in man for prediction of anaesthetic uptake and distribution. *Anesthesiology* 1971;35:523-526.

Csanady GA, Mendrala AL, Nolan RJ, Filser JG. A physiologic pharmacokinetic model for styrene and styrene-7,8-oxide in mouse, rat and man. *Arch Toxicol* 1994;68:143-157.

Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, Varkonyi P, Tackett RL, Bruckner JV. Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for a physiological model for perchloroethylene. *Environ Res* 1994(a);67:54-67.

Dallas CE, Chen XM, O' Barr K, Muralidhara S, Varkonyi P, Bruckner JV. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene using tissue concentration-time data. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994(b);128:50-59.

Dallas CE, Muralidhara S, Chen XM, et al. Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994(c);128:60-68.

Davis NR, Mapleson WW. Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth* 1981;53:399-405.

De Rosa E, Bartolucci GB, Signon M, Callegaro R, Perbellini L, Brugnone F. Hippuric acid and ortho-cresol as biological indicators of occupational exposure to toluene. *Am J Ind Med* 1987;11:529-537.

De Rosa E, Brugnone F, Bartolucci GB, et al. The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;56:135-145.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximum concentrations at the workplace and

biological monitoring tolerance values for working materials. Report No. XXXVII. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. VCH. Weinheim, 1991.

Droz PO. Biological monitoring and health surveillance of workers exposed to various solvents. Report to Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, 1984.

Droz PO. The use of simulation models for setting BEIs for organic solvents. *Annals of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists* 1986;12:339-350.

Droz PO, Berode M, Boillat M, Lob M. Biological monitoring and health surveillance of rotogravure printing workers exposed to toluene. In: *Biological monitoring of exposure to chemicals. Organic compounds*. Eds: Ho M, Dillon H. New York : Wiley Interscience, 1987.

Droz PO. Pharmacokinetic modeling as a tool for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:S53-S59.

Droz PO, Wu MM, Cumberland WG, Berode M. Variability in biological monitoring of solvent exposure. I Development of a population physiological model. *Br J Ind Med* 1989;46:447-460.

Filser JG, Johanson G, Kessler W, et al. A pharmacokinetic model to describe toxicokinetic interactions between 1,3-butadiene and styrene in rats: predictions for human exposure. *IARC Sci Publ* 1993;65-78.

Fiserova-Bergerova V. Application of toxicokinetic models to establish biological exposure indicators. *Ann Occup Hyg* 1990;34(6):639-651.

Foo SC, Phoon WO, Khoo NY. Toluene in blood after exposure to toluene. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49(5):255-258.

Foo SC, Jayaratnam J, Ong C. Biological monitoring for occupational exposure to toluene. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991; 52:212.

Frederick CB. Limiting the uncertainty in risk assessment by the development of physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic models. *Toxicol Lett* 1993;68:159-175.

Gearhart JM, Mahle DA, Greene RJ, et al. Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicol Lett* 1993;68

:131-144.

Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:786-790.

Gotell P, Axelson O, Lindelof B. Field studies on human styrene exposure. *Work Environ Health* 1972;9:76.

Goyal R, Krishnan K, Tardif R, Lapare S, Brodeur J. Assessment of occupational health risk during unusual workshifts: review of the needs and solutions for modifying environmental and biological limit values for volatile organic solvents. *Can J Public Health* 1992;83:109-112.

Guillemin M, Bauer D, Martin M, Marazzi A. Human exposure to styrene. IV. Industrial hygiene investigations and biological monitoring in the polyester industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;51:139-168.

Hattis D, White P, Koch P. Uncertainties in pharmacokinetic modeling for perchloroethylene. II. Comparison of model predictions with data for a variety of different parameters. *Risk Anal* 1993;13:599-610.

Hattis D, White P, Marmorstein L, Koch P. Uncertainties in pharmacokinetic modeling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters, and predictions for low-dose metabolism rates for models derived by different authors. *Risk Analysis* 1990;10(3):449-458.

Hetrick DM, Jarabek AM, Travis CC. Sensitivity analysis for physiologically based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1991;19:1-20.

Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M, Watanabe T. Styrene exposure and biological monitoring in FRP boat production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;49:325-339.

Imbriani M, Gobba F, Ghittori S, et al. Biological monitoring of occupational exposure to styrene. Comparison between urinary mandelic acid concentration and styrene concentration in urine and blood. *Appl Occup Environ Hyg* 1990;5:223-228.

Jae-Yeon Jang, Pierre O. Droz, Simulation of Toluene in Venous Blood with a Physiologically Based Pharmacokinetic Model: Its Application to Biological Exposure Index Development, *Appl.*

Occup. Environ. Hyg. 11(8), 1092-1095, 1996.

Jae-Yeon Jang, Pierre O. Droz, Ethnic differences in biological monitoring of several solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model, *Int Arch Occup Environ Health* 1997.

Johanson G. Modelling of respiratory exchange of polar solvents. *Ann Occup Hyg* 1991;35:323-339.

Koizumi A. Potential of physiologically based pharmacokinetics to amalgamate kinetics data of trichloroethylene and tetrachloroethylene obtained in rats and man. *Br J Ind Med* 1989;46:239-249.

Kumagai S, Matsunaga I. Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occup Environ Med* 1995; 52: 344-352.

Lawery R, Herbrand J, Buchet J.-P. Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:69.

Leung H. Use of physiologically based pharmacokinetic models to establish biological exposure indexes. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53(6):369-374.

Löf A, Johanson G. Dose-dependent kinetics of inhaled styrene in man. *IARC Sci Publ* 1993;89-99.

Monster AC. Biological monitoring of chlorinated hydrocarbon solvents. *J Occup Med* 1986;28(8):583-588.

Nise G, Attewell R, Skerfving S, Orbak P. Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br J Ind Med* 1989;46:407-411.

Ogata, M.; Tomokuni, K.; Takatsuka Y.: Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *Br J Ind Med* 1970;27:43-50.

Ogata, M, Taguchi T. Simultaneous determination of urinary creatinine, and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 61:131-140.

Opdam JJ, Smolders JF. Alveolar sampling and fast kinetics of tetrachloroethane in man. II. fast kinetics. *Br J Ind Med* 1987;44(1):26-34.

Paterson S, Mackay D. A pharmacokinetic model of styrene inhalation with the fugacity

approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82(3):444-453.

Paustenbach DJ. Health risk assessment and the practice of industrial hygiene. *Am Ind Hyg Assoc J* 1990;51:339-351.

Perbellini L, Mozzo P, Brugnone F, Zesse A. Physiologicomathematical model for studying human exposure to organic solvents: kinetics of blood/tissue n-hexane concentration and of 2,5-hexadione in urine. *Br J Ind Med* 1986;43:760-768.

Perbellini M, Mozzo P, Turri P. et al. Biological exposure of styrene suggested by a physiological mathematical model. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:187-193.

Perbellini L, Romeo L, Maranelli G, Zardini G, Alexopoulos C, Brugnone F. Biological monitoring of fluctuating occupational exposures to styrene. *Med Lav* 1990;81:382-389.

Pezzagno G, Ghittori S, Imbriani M, Capodaglio E. Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:371-379.

Purcell KJ, Cason G, Gargas ML, Andersen ME, Travis CC. In vivo metabolic interactions of benzene and toluene. *Toxicol Lett* 1990;52:141-152.

Ramsey JC, Andersen ME. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:159-175.

Rao HV, Brown DR. A physiologically based pharmacokinetic assessment of tetrachloroethylene in groundwater for a bathing and showering

determination. *Risk Anal* 1993;13:37-49.

Sato A, Endoh K, Kaneko T, Johanson G. A simulation study of physiological factors affecting pharmacokinetic behaviour of organic solvents vapours. *Br J Ind Med* 1991;48:342-347

Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br J Ind Med* 1979;36:231-234.

Sedivec V, Flek J, Marz M. Urinary excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids after human exposure to styrene vapour. *Pracovni Lekarstvi* 1983;35:365-373.

Takahashi T, Hayashi R, Ohara A, Fujiki. Biological monitoring by urinary metabolites of styrene. *Hojinkai Igaku Shi* 1989;28:91.

Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. Physiologically based modeling of the toxicokinetic interaction between toluene and m-xylene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;120:266-273.

Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. A descriptive and mechanistic study of the interaction between toluene and xylene in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:S135-S137.

Ward RC, Travis CC, Hetrick DM, Andersen ME, Gargas ML. Pharmacokinetics of tetrachloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;93:108-117.

Yang RS, Andersen ME. Pharmacokinetics. In: Introduction to biochemical toxicology. Second Eds. : Hodgson E, Levi PE. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, p.49-73. 1994.