

2-Methylpentane 아만성 흡입독성 연구

정용현* · 임철홍 · 한정희

산업안전보건연구원 독성연구팀

A Study on Subchronic Inhalation Toxicity of 2-Methylpentane

Yong Hyun Chung* · Cheol Hong Lim · Jeong Hee Han

Toxicity Research Team, Occupational Safety and Health Research Institute,
Korea Occupational Safety and Health Agency

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to obtain information regarding classification and health hazards that may result from a 13-week inhalation exposure to 2-methylpentane by Sprague-Dawley rats.

Materials: The testing method was conducted in accordance with OECD guidelines for the testing of chemicals No. 413. The rats were divided into four groups(ten male and ten female rats in each group) and exposed to 0 ppm, 290 ppm, 1,160 ppm, 4,640 ppm 2-Methylpentane in each exposure chamber for six hours per day, five days per week, for 13 weeks.

Results: No death or particular clinical presentation including weight change and change of feed rate was observed. The relationships between dose, gender and response were also not significantly changed in urinalysis, hematologic examination, or biochemical examination of blood(except for total cholesterol being up, total protein being up, and chloride ion being down in males), and blood coagulation time. For the relative weight measurement of organs, in the male group the weight change of both kidney and liver were increased in proportion to dose. In histopathological examination, nephropathy in the kidney(cystic change of renal tubules, regenerative tubule, inflammatory cell infiltration and necrosis in the interstitial tissue) was increased in a dose-dependent manner in the male group(290 ppm, 1,160 ppm, 4,640 ppm). However, other organs were not affected by the test substance.

Conclusions: 2-methylpentane was estimated as a chemical causing nephropathy in the male group. NOAEL(No Observable Adverse Effect Level) in the female group is more than 4,640 ppm, while in the male group it is less than 290 ppm.

Key words : 2-Methylpentane, NOAEL, subchronic inhalation toxicity

I. 서 론

헥산의 이성질체인 2-Methylpentane(CAS No. 107-83-5, isohexane, C₆H₁₄)은 무색의 액체로 인화성이 있고 증기는 폭발성이 있다. 인화 하한값은 12,000 ppm 이다(Jennifer & Gary, 1999). 헥산은 탄소수 6개의 알칸계 탄화수소이며 n-Hexane, 2-Methylpentane, 3-Methylpentane, 2,2-Dimethyl butane, 2,3-Dimethylbutane 등 5종의 이성질체가 있다. 2-Methylpentane은 석유

에테르의 주성분으로 천연가솔린의 정밀증류방법으로 만들어진다. 물에는 녹지 않고 에테르·클로로포름에 녹는다. 헥산 이성질체는 아교, 코팅제, 페인트, 화학물질, 고무 등의 용제로 사용된다(ACGIH, 1991).

2-Methylpentane은 대사나 구조가 유사한 다른 저지방족탄화수소(Light aliphatic hydrocarbons)와 같은 신경계 독성물질은 아니지만 고농도에서는 중추신경을 억제하는 물질로 알려져 있다. 현재까지 2-Methylpentane에 만성적으로 노출된 사람에게서 독성, 암 발생, 출

*Corresponding author: Yong Hyun Chung, Tel:+82-42-869-0344, E-mail : chungyh59@gmail.com Toxicity Research Team, Occupational Safety and Health Research Institute, Korea Occupational Safety and Health Agency, 339-30 Expo-ro, Yuseong-gu, Daejeon, 305-380, Korea
Received: May 2, 2014, Revised: May 20, 2014, Accepted: May 27, 2014

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

생 장애, 생식영향이 나타난 보고는 없으며, 동물을 이용한 발암성시험이나 생식독성시험, 변이원성시험도 수행된 바는 없다. 2-Methylpentane이 짧은 시간 동안 피부에 접촉되면 피부자극이 일어날 수 있고, 반복적으로 오랜 시간 피부에 접촉되면 심한 피부염을 일으킬 수 있으며 지속적으로 많은 양이 피부에 접촉되면 화상이 일어날 수 있다. 2-Methylpentane을 마시게 되면 구역질, 구토, 위 통증, 설사 등이 일어날 수 있으며, 표면장력이 낮고 점도가 낮기 때문에 삼키게 되면 기침, 기관지 경련, 화학적 폐렴, 질식 등 잠재 흡인 위험성이 있다(Jennifer & Gary, 1999).

hexane의 이성질체인 n-Hexane은 사람이나 동물에서 Diketone 2,5-hexanedione으로 대사되어 말초신경계 손상을 일으키지만(Frontali et al.,1981; Spencer et al., 1981), 2-Methylpentane은 투여된 실험동물에서 말초신경계 손상을 유발하지 않고(Frontali et al., 1981), 투여된 랫드의 요에서는 2,5-Hexanedione이 나타나지 않는다(Jennifer & Gary, 1999). Frontali et al.(1981)은 2-Methylpentane의 대사물은 2-Methyl-2-pentanol 임을 증명한 바 있다. Egan et al.(1980)은 500 ppm으로 1일 22시간, 6개월간 n-Hexane이 없는 mixed Hexane isomers를 랫드에 노출시킨 시험에서 신경독성은 나타나지 않았다고 하였다. Ono et al.(1981)도 수컷 랫드(Wistar) 꼬리의 신경전도속도(Nerve conduction velocity)를 측정한 시험에서 n-Hexane은 지속적으로 신경전도속도가 줄었지만, 2-Methylpentane은 유의한 변화가 없었다. 1991년 미국정부산업위생전문가협회의(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)는 5% 미만 n-hexane을 함유한 혼합물과 hexane 이성질체(Hexane isomers)의 8 시간 시간가중평균(Time weighted average, TWA)을 500 ppm(1,760 mg/m³)으로 정하였으며 중추신경억제 예방을 위하여 단시간노출기준(Short-term exposure limit, STEL)은 1,000 ppm을 권고하고 있다.

본 연구는 아직 우리나라 산업안전보건법에서 노출기준이 제정되어 있지 않은 2-Methylpentane에 대한 아급성 흡입독성시험을 수행하여 2-Methylpentane 취급근로자를 위한 물질안전보건자료(Material safety data sheets)를 위한 독성기초 자료를 제공하기 위하여 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

시험물질 2-Methylpentane은 SK에너지(Lot NO. JSTT-104, Korea)에서 구입하여 가스크로마토그래프-질량분석기(Gas chromatographe-mass selective detector, Hewlett Packard 6890N, USA; Agilent 5973N MSD, USA)를 이용하여 정성분석하고 Gas chromatography, FID(Hewlett packard 6890 plus, USA)를 이용하여 정량 분석하여 2-Methylpentane(93.63%)과 기타 물질로 구성된 물질임을 확인하고 사용하였다. 대조물질은 Hepa filter로 정화된 청정공기를 사용하였다.

2. 노출농도 설정

본 시험의 농도를 결정하기 위하여 시험물질을 SD rat (암·수 각 5마리)에 560 ppm, 2,800 ppm 그리고 5,600 ppm으로 4시간 (단회) 동안 전신으로 노출시킨 결과, 시험물질 노출 종료 후 14일 동안 관찰하였으나 모든 시험동물들에서 특이한 증상은 관찰되지 않아 본 시험물질의 반수치사농도(LC₅₀)는 5,600 ppm (20.0 mg/L)이상으로 평가되었다. 이러한 예비 시험 결과를 고려하여 대조군 0 ppm, 저농도군 290 ppm, 중농도군 1,160 ppm, 고농도군 4,640 ppm으로 설정하였다.

3. 시험방법

본 시험은 경제협력개발기구(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)의 화학물질 테스트 가이드라인 413(Subchronic Inhalation Toxicity, 2009)에 따라 GLP(Good laboratory practice) 시스템으로 시험물질을 랫드에 1일 6시간, 주 5일, 13주간 전신노출 시켰다.

1) 시험동물 및 사육환경

시험동물은 SLC Japan에서 생산된 6주령의 특정 병원체 부재 SPF(Specific pathogen free)의 Sprague-Dawley Rat를 도입하여 1주간 순화시킨 후 시험군은 암·수 각각 10마리씩 대조군 0 ppm, 저농도 노출군 290 ppm, 중농도 노출군 1,160 ppm, 고농도 노출군 4,640 ppm으로 군을 구성하여 4대의 흡입챔버(내부 용적 : 1 m³, Model No. SIS-20RG, SIBATA Co.,

LTD, Japan) 내의 철망케이지(W750 mm × L220 mm × H180 mm)에 개별 수용하였다.

사육환경은 온도 22±3℃, 상대습도 50±20% (시험물질 노출 시는 제외), 환기회수 12~15회/시간, 조명(150~300 Lux)은 12시간 주기를 유지하였다. 사료는 실험동물용 멸균사료 Picolab Rodent Diet 5053 (LabDiet, USA)을 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 음용수는 미세 여과기와 자외선 살균기가 부착된 음용수 여과기 (Model No. WFU-25, SIBATA Co., Japan)를 이용하여 정화된 상수도를 자유섭취 시켰다.

2) 흡입챔버 환경 모니터링

시험물질 노출은 가스발생기(Model No. VG-4R, SIBATA Co., LTD, Japan)로 시험물질을 기화시킨 후 시험농도별로 청정공기와 일정 비율로 혼합하여 각 흡입챔버에 공급하였다. 챔버 내 온도, 습도, 압력, 환기량은 챔버 내 부착된 센서와 환경제어장치 (Model No. ICS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용하여 30분에 1회씩 측정하였다. 시험물질의 농도는 자동 샘플링장치가 부착된 gas chromatography (Model No. GCS-14PFFS, SHIMADZU, Japan)를 이용하여 노출기간 중 15분 간격으로 1회씩 모니터링을 하였다. 시험물질 농도 모니터링을 위한 표준 가스는 Ri-gas사에서 제조한 2-Methylpentane 표준 가스를 구입하여 사용하였다.

3) 시험 항목

(1) 임상증상, 사료섭취량, 체중 변화, 안검사

시험기간 중 매일 1회 모든 동물의 생사의 유무, 외관, 운동성, 출혈, 호흡이상 등 일반증상의 변화를 관찰하였다.

사료섭취량은 주 1회 측정하였으며, 사육 상자별로 측정 일에 정량을 급여하고 익일에 남은 양을 측정하여 개체별 일일 사료섭취량(g/rat/day)을 계산하였다.

체중측정은 입수와 균 분리시에 하였으며, 시험물질 노출개시일 이후에는 주 1회 측정하였다.

안검사는 시험물질 노출 종료 1주일 전에 각막검사기(Model No : Portable slit lamp SL-14)와 안저카메라(Model No : GENESIS K9L22)를 이용하여 눈의 각 부속기관들에 대한 형태학적 변화 유무를 관찰하

고, 안구운동기능검사와 동공의 대광반사검사를 실시하였다. 그 후에 산동계를 이용하여 동공을 확장시킨 후 안저카메라를 이용하여 안저부를 관찰하였고, 시신경 유두로부터 방사상으로 나와 있는 혈관의 분포와 크기를 관찰하여 좌우 눈의 이상 유무를 관찰하였다.

(2) 요검사

요 검사는 시험물질 노출 종료 하루 전에 요 시험지(Uriscan strip 10 test) 및 요자동분석장치 Bio-Gen 10SGLM(Uriscan S-300)를 이용하여 요당(Glucose), 빌리루빈(Bilirubin), 케톤체(Ketone body), 요비중(Specific gravity), 잠혈(Occult blood), pH, 단백질(Protein), 유로빌리노겐(Urobilinogen), 아질산염(Nitrite) 및 백혈구(Leukocyte) 등을 검사하였다.

(3) 혈구, 혈액생화학검사 및 혈액응고시간검사

혈구검사는 시험물질 노출을 종료한 후에 에어레인(Isoflurane, Ilsung Pham, Korea)을 사용하여 시험동물을 마취한 후에 복대동맥에서 채혈하여 자동혈액분석기(Hemavet 850, Drew Scientific, USA)로 혈구수를 측정하였다. 응고 방지제로는 EDTA를 사용하였다. 혈액생화학검사는 혈액생화학분석기(Hitachi 7180, Japan)로 검사하였다. 전해질은 전해질분석기(DRICHEM 800, FUJI, Japan)로 측정하였다. 혈액응고시간검사는 채혈한 혈액을 Sodium citrate로 처리하여 혈액응고검사기(ACL7000, Beckman; KCL-MAI-76-01, USA)를 사용하여 측정하였다.

(4) 장기중량 측정 및 조직병리검사

시험물질 노출을 종료한 후에 각 시험동물을 부검하여 각 장기별로 외부소견을 관찰하고, 장기중량을 측정하였다. 적출한 장기는 Hematoxylin & Eosin (H&E)으로 염색하여 광학현미경으로 검정하였다.

4. 통계분석

시험결과 자료는 평균과 표준편차로 표기하였다. 검사항목 중 체중, 사료 섭취량, 혈액학적검사, 혈액생화학적 검사 및 장기중량에 대하여는 일원 배치분산 분석을 유의수준 $\alpha=0.05$ 로 검정하였다. 일원배치분산분석의 검정결과가 $p<0.05$ 인 경우에는 군들 간

에 유의한 차이가 있으므로 대조군과 노출군의 다중 비교법인 Dunnett's t-test를 실시하여 시험군 간의 유의차를 확인하였다. 연속자료의 분석(혈액학적 검사, 혈액응고시간, 혈액생화학적 검사, 장기중량)은 일원 배치분산분석을 통하여 군간 유의성을 확인하고 등분산을 검정하였다. 일원배치 분산분석에서 유의성이 인정($p < 0.05$)되고 등분산이 인정되면 Duncan test를 사용하였으며, 등분산이 인정되지 않으면 Dunnett's T test를 사용하였다. 비연속적인 자료의 분석(병리검사 결과)은 척도변환을 통하여 데이터를 재입력하여 카이제곱검정을 사용하였다. 통계를 위한 전산프로그램은 SPSS 12K를 이용하였다. 노검사 결과와 같이 증상의 정도로 표기되는 데이터의 경우에는 척도변환을 한 후 비모수적 다중비교 검정방법인 Kruskal-wallis test를 실시하여 유의성을 검증하였다. 통계학적 분석은 상용으로 널리 사용되고 있는 통계 패키지인 SPSS 10.1K 및 Sigmastat 2.03을 이용하여 실시하였다.

III. 연구결과

1. 흡입챔버 내 환경과 노출농도

13주간 시험물질 투여기간 중 온도는 23.6~24.4℃, 상대습도 46.3~51.7%, 압력 -9.75~-10.3 mmH₂O이었으며, 환기량은 211.1~215.2 l/min으로 흡입챔버내 용적이 1,000 l (1 m³)를 감안하면 시간당 환기 횟수가 12.7~12.9회였다.

시험기간 중 각 노출군의 흡입챔버 내 시험물질의 평균농도(ppm)는 저농도군 281.2 ± 2.77, 중농도군 1,163.9 ± 19.15, 고농도군 4,636.8 ± 20.24로 나타났다(Figure 1).

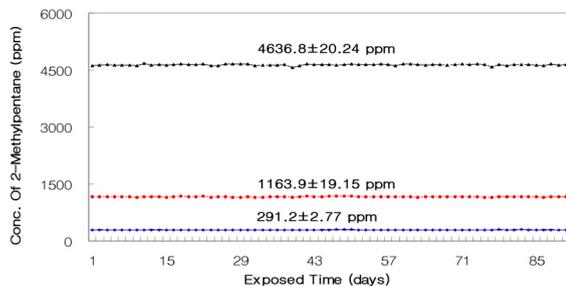


Figure 1. Changes of concentration in inhalation chamber during the experiment

2. 임상증상, 사료섭취량, 체중변화, 안검사

시험기간 모든 시험동물에서 사망례와 특이한 이상 소견은 없었다. 사료섭취량 검사에서도 노출기간 동안 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다(Figure 2, 3) 암·수 시험동물의 체중은 모든 군에서 유의한 변화는 없었다(Figure 4, 5). 안 검사 결과에서도 모든 군에서 특이한 증상이 관찰되지 않았다.

3. 요검사

요검사 결과, 수컷 동물에서는 대조군에 비해 노출군에서 유의성 있는 차이가 인정되지 않았다. 암컷 동

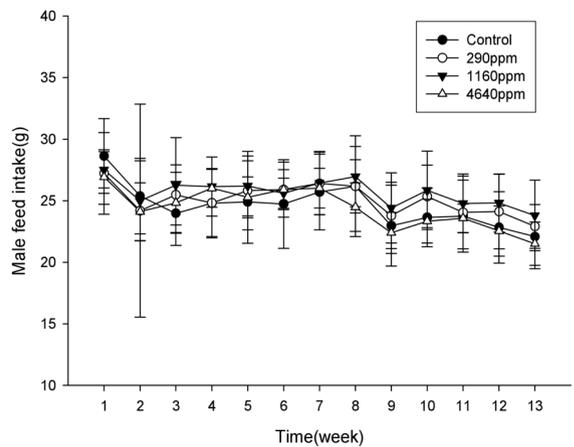


Figure 2. Daily mean food consumption of male rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

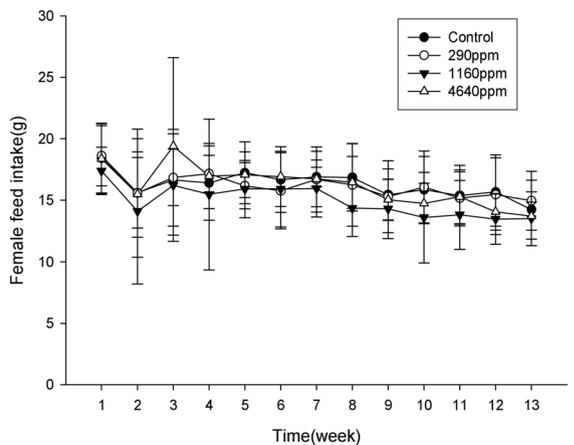


Figure 3. Daily mean food consumption of female rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

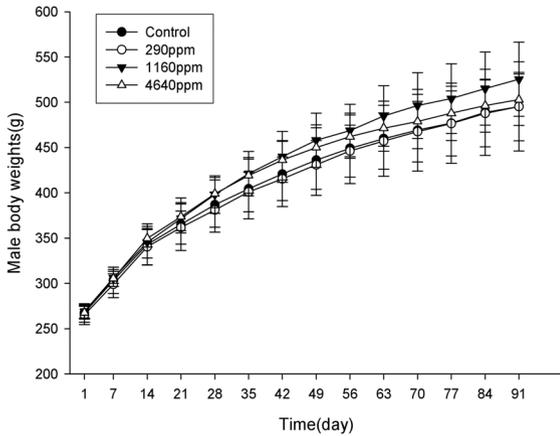


Figure 4. Changes of body weight in male rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

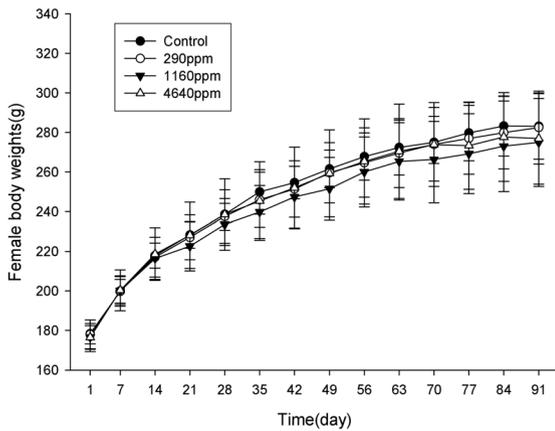


Figure 5. Changes of body weight in female rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

물에서는 4,640 ppm 노출군의 단백질이 대조군에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.05$), 나머지 항목에서

는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

4. 혈구, 혈액생화학검사 및 혈액응고시간검사

1) 혈구검사

암·수 모든 노출군은 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다.

2) 혈액생화학검사

(1) 수컷

중농도, 고농도 노출군의 Total cholesterol은 대조군, 저농도 노출군에 비해 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.01$). Total protein은 고농도 노출군이 저농도, 중농도 노출군에 비하여 증가하였다($p < 0.05$). 그러나 Chloride ion은 고농도 노출군이 다른 시험군에 비하여 감소되었다($p < 0.05$). 기타 나머지 측정항목에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 혈액생화학 결과는 없었다(Table 2).

(2) 암컷

Creatinine이 저농도 노출군이 고농도 노출군보다 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$). Magnesium ion은 대조군과 고농도 노출군에 비하여 저농도와 중농도 노출군이 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). Sodium ion은 중농도와 저농도 노출군이 대조군에 비하여 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 그러나 Calcium ion은 고농도 노출군에서 저농도와 중농도 노출군에 비하여 유의적인 감소를 보였다($p < 0.05$). Potassium ion은 저농도 노출군에 비하여 고농도 노출군에서 유의적인 감소를 보였다($p < 0.05$). 또한 A/G ratio는 다른 시험군에 비하여 고농도 노출군에서 감소한 수준을 나타내었

Table 1. Urinalysis(Protein) of male & female rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

Unit	Male				Female			
	Control group N=10	290 ppm N=10	1,160 ppm N=10	4,640 ppm N=10	Control group N=10	290 ppm N=10	1,160 ppm N=10	4,640 ppm N=10
-	0	2	0	0	6	5	6	0*
±	2	1	0	0	1	1	0	2*
+	1	2	2	2	2	2	3	4*
++	2	1	4	5	0	0	1	3*
+++	5	3	3	2	1	2	0	1*
++++	0	1	1	1	0	0	0	0*

Significant differences as compared with control : * $p < 0.05$

Table 2. Serum biochemical values of male rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

Parameter	Control(0 ppm)	Low(290 ppm)	Middle(1,160 ppm)	High(4,640 ppm)
ALB (g/dL)	2.630 ± 0.106	2.610 ± 0.088	2.640 ± 0.108	2.720 ± 0.063
ALP (IU/L)	381.600 ± 62.465	418.400 ± 61.853	360.900 ± 112.858	398.200 ± 98.610
CA (mg/dL)	8.610 ± 0.311	8.530 ± 0.216	8.740 ± 0.241	8.630 ± 0.295
CHO (mg/dL)	67.600 ± 14.431	74.500 ± 13.994	91.800 ± 19.332*	91.600 ± 18.051*
CRE (mg/dL)	0.790 ± 0.074	0.780 ± 0.123	0.800 ± 0.047	0.810 ± 0.568
γ-GT (IU/L)	0.900 ± 0.316	0.700 ± 0.483	0.700 ± 0.675	0.800 ± 0.422
GLU (mg/dL)	135.100 ± 31.445	133.400 ± 26.567	143.400 ± 31.900	132.300 ± 16.540
GOT (IU/L)	99.100 ± 32.614	89.500 ± 15.813	93.300 ± 23.138	93.500 ± 33.929
GPT (IU/L)	57.000 ± 18.074	51.000 ± 9.922	50.900 ± 8.279	51.700 ± 11.653
IP (mg/dL)	4.820 ± 0.951	4.760 ± 0.474	4.840 ± 0.654	4.530 ± 0.570
LDH (IU/L)	636.600 ± 353.019	624.100 ± 260.919	517.900 ± 366.666	590.100 ± 433.512
MG (mg/dL)	1.460 ± 0.135	1.470 ± 0.116	1.590 ± 0.185	1.510 ± 0.173
TP (g/dL)	5.770 ± 0.231	5.630 ± 0.177	5.640 ± 0.241	5.890 ± 0.242*
UA (mg/dL)	1.130 ± 0.271	1.160 ± 0.232	1.090 ± 0.203	1.100 ± 0.170
BUN (mg/dL)	15.970 ± 2.089	16.220 ± 1.810	16.500 ± 2.396	16.900 ± 2.349
TBIL (mg/dL)	0.000 ± 0.004	0.000 ± 0.003	0.010 ± 0.005	0.000 ± 0.003
TG (mg/dL)	60.500 ± 11.816	83.900 ± 20.621	92.800 ± 46.380	81.600 ± 24.033
CK (IU/L)	385.200 ± 208.439	364.300 ± 154.586	293.500 ± 206.904	383.600 ± 277.188
Na (mmol/L)	145.100 ± 1.370	145.800 ± 1.932	147.700 ± 0.675	144.400 ± 0.699
K (mmol/L)	4.990 ± 0.418	5.030 ± 0.134	4.980 ± 0.305	4.790 ± 0.296
Cl (mmol/L)	104.60 ± 1.430	105.100 ± 1.287	104.700 ± 1.567	103.100 ± 2.079*
A/G ratio	0.8420 ± 0.05978	0.8650 ± 0.0506	0.8810 ± 0.0448	0.8610 ± 0.0549

ALB=Albumin; ALP=Alkaline phosphatase; CA=Calcium; CHO=Cholesterol; CRE=Creatinine; γ-GT=Gamma glutamyl transpeptidase; GLU=Glucose; GOT=Glutamic oxalacetic transaminase; GPT=Glutamic pyruvic transaminase; IP=Inorganic phosphorus; LDH=Lactate Dehydrogenase; MG=Magnesium; TP=Total protein; UA=Uric acid; BUN=Blood urea nitrogen; TBIL=Total bilirubin; TG=Triglyceride; CK=Creatine Kinase; Na=Sodium; K=Potassium; Cl=Chloride; A/G=Albumin/Globulin ratio

* : p<0.01, Low and high groups vs. control and low groups; † : p<0.05, High group vs. low and middle group ; ‡ : p<0.05, High group vs. others groups(Decreased)

다(p<0.01). 기타 나머지 측정항목에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 혈액생화학 수치를 관찰할 수 없었다(Table 3).

3) 혈액응고시간검사

암·수 모든 노출군은 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다.

5. 부검 및 상대 장기중량

1) 부검 소견

부검 결과, 모든 시험동물에서 시험물질에 의한 특이한 임상소견은 나타나지 않았다.

2) 상대 장기중량

수컷의 상대장기중량에서는 좌우 신장의 무게가 농도의존적으로 증가하는 경향을 보였으며 고농도군에서는 대조군에 비하여 유의한 증가(p<0.01)를 보였다. 간의 무게도 농도의존적으로 증가하는 경향을 보였으며 고농도군에서는 대조군에 비하여 유의한 증가(p<0.01)를 보였다. 비장의 무게는 저농도군이 대조군과 중농도 노출군에 비하여 유의적으로 증가하였다(p<0.01). 이외 다른 장기에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

암컷인 경우 모든 장기에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Table 3. Serum biochemical values of female rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

Parameter	Control(0 ppm)	Low(290 ppm)	Middle(1,160 ppm)	High(4,640 ppm)
ALB (g/dL)	2.880 ± 0.175	2.890 ± 0.314	2.970 ± 0.189	2.700 ± 0.133
ALP (IU/L)	238.70 ± 68.775	241.90 ± 66.651	168.900 ± 48.957	238.300 ± 78.058
CA (mg/dL)	8.600 ± 0.211	8.660 ± 0.458	8.710 ± 0.273	8.330 ± 0.263*
CHO (mg/dL)	95.10 ± 14.216	98.900 ± 19.706	105.500 ± 20.051	95.600 ± 15.721
CRE (mg/dL)	0.780 ± 0.063	0.810 ± 0.110†	0.740 ± 0.084	0.710 ± 0.057
γ-GT (IU/L)	1.900 ± 0.994	1.600 ± 0.699	1.600 ± 0.699	1.800 ± 0.632
GLU (mg/dL)	120.800 ± 18.576	118.700 ± 19.906	120.100 ± 20.201	125.400 ± 22.147
GOT (IU/L)	101.800 ± 31.393	85.200 ± 20.060	101.300 ± 50.940	86.200 ± 43.114
GPT (IU/L)	61.100 ± 20.409	51.400 ± 17.890	54.400 ± 22.609	51.900 ± 25.287
IP (mg/dL)	4.770 ± 0.540	4.940 ± 0.765	4.700 ± 0.510	4.710 ± 0.197
LDH (IU/L)	366.200 ± 139.895	328.500 ± 183.866	278.900 ± 220.195	298.900 ± 308.853
MG (mg/dL)	1.420 ± 0.063	1.520 ± 0.123‡	1.520 ± 0.103 ^c	1.410 ± 0.110
TP (g/dL)	5.850 ± 0.392	6.070 ± 0.564	6.180 ± 0.301	5.810 ± 0.296
UA (mg/dL)	0.940 ± 0.196	0.990 ± 0.088	1.120 ± 0.239	1.030 ± 0.170
BUN (mg/dL)	20.930 ± 4.288	18.610 ± 1.752	20.120 ± 2.668	18.680 ± 2.623
TBIL (mg/dL)	0.020 ± 0.010	0.020 ± 0.014	0.010 ± 0.013	0.010 ± 0.008
TG (mg/dL)	37.400 ± 11.276	43.300 ± 18.252	49.200 ± 12.752	47.100 ± 20.723
CK (IU/L)	229.500 ± 86.795	207.900 ± 129.911	187.900 ± 126.962	195.500 ± 172.647
Na (mmol/L)	142.600 ± 1.174	145.400 ± 3.471 [§]	145.200 ± 2.044 [§]	143.600 ± 1.075
K (mmol/L)	4.770 ± 0.106	4.850 ± 0.310	4.610 ± 0.304	4.500 ± 0.359
Cl (mmol/L)	105.40 ± 0.843	106.400 ± 1.506	105.800 ± 1.476	106.200 ± 1.033
A/G ratio	0.9740 ± 0.0645	0.9100 ± 0.0662	0.9270 ± 0.0457	0.8710 ± 0.0468 [¶]

ALB=Albumin; ALP=Alkaline phosphatase; CA=Calcium; CHO=Cholesterol; CRE=Creatinine; γ-GT=Gamma glutamyl transpeptidase; GLU=Glucose; GOT=Glutamic oxalacetic transaminase; GPT=Glutamic pyruvic transaminase; IP=Inorganic phosphorus; LDH=Lactate Dehydrogenase; MG=Magnesium; TP=Total protein; UA=Uric acid; BUN=Blood urea nitrogen; TBIL=Total bilirubin; TG=Triglyceride; CK=Creatine Kinase; Na=Sodium; K=Potassium; Cl=Chloride; A/G=Albumin/Globulin ratio

* : p<0.05, High group vs. low and middle group(Decreased); † : p<0.05, High group vs. low group; ‡ : p<0.05, Low and middle groups vs. control and high groups; § : p<0.05, Low and middle groups vs. control group; || : p<0.05, High group vs. low group(Decreased); ¶ : p<0.01, High group vs. others groups(Decreased)

6. 조직병리학적 검사

1) 수컷

부신, 침샘, 근육, 척수, 좌골신경, 흉선, 갑상선, 부갑상선, 기관, 식도, 혀, 대뇌, 소뇌, 뇌하수체, 고환, 부고환, 전립선, 응고선, 정낭, 피부, 심장, 대동맥, 췌장, 위, 소장, 대장, 대퇴골, 방광, 비장, 림프절, 하드리아선, 안구에서는 시험물질에 의한 소견이 관찰되

지 않았다. 간, 신장, 폐, 비장에서는 아래와 같은 소견이 나타났다 (Table 6).

(1) 간(Liver)

간질조직에서 미약한(Very slight) 염증세포 침윤(Inflammatory cell infiltration, I.I)이 대조군 2레 관찰되었으며 경미한(slight) 염증세포의 침윤이 저농도 노출군 1레, 중농도 노출군 3레 및 고농도 노출군 1

Table 4. Relative organ weights(%) of male rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

	Control(0 ppm)	Low(290 ppm)	Middle(1,160 ppm)	High(4,640 ppm)
Body weight	469.770 ± 46.185	470.421 ± 35.188	492.740 ± 37.835	477.498 ± 26.392
Testis(Left)	0.395 ± 0.037	0.384 ± 0.039	0.385 ± 0.040	0.388 ± 0.022
Testis(Right)	0.388 ± 0.039	0.374 ± 0.043	0.374 ± 0.046	0.372 ± 0.026
Kidney(Left)	0.279 ± 0.012	0.295 ± 0.028	0.300 ± 0.022	0.334 ± 0.016*
Kidney(Right)	0.287 ± 0.023	0.296 ± 0.019	0.306 ± 0.026	0.351 ± 0.024*
Spleen	0.137 ± 0.015	0.161 ± 0.015 [‡]	0.145 ± 0.016	0.148 ± 0.016
Liver	2.513 ± 0.162	2.587 ± 0.124	2.588 ± 0.174	2.880 ± 0.132 [‡]
Adrenal gland(Left)	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001
Adrenal gland(Right)	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.002
Heart	0.279 ± 0.023	0.273 ± 0.034	0.270 ± 0.027	0.287 ± 0.010
Thymus	0.078 ± 0.027	0.079 ± 0.019	0.080 ± 0.030	0.081 ± 0.018
Lung(Left)	0.100 ± 0.004	0.102 ± 0.006	0.100 ± 0.010	0.099 ± 0.008
Lung(Right)	0.183 ± 0.016	0.194 ± 0.016	0.187 ± 0.017	0.193 ± 0.018
Brain	0.445 ± 0.023	0.454 ± 0.026	0.429 ± 0.039	0.429 ± 0.016

* : p<0.01, high group vs. other groups; † : p<0.01, High groups vs. control and low groups; ‡ : p<0.01, Low group vs. control and middle groups

Table 5. Relative organ weights(%) of female rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

	Control(0 ppm)	Low(290 ppm)	Middle(1,160 ppm)	High(4,640 ppm)
Body weight	268.660 ± 13.433	266.807 ± 18.068	256.880 ± 19.978	264.173 ± 23.222
Ovary(Left)	0.013 ± 0.002	0.014 ± 0.001	0.014 ± 0.003	0.012 ± 0.003
Ovary(Right)	0.014 ± 0.003	0.016 ± 0.003	0.015 ± 0.002	0.014 ± 0.003
Kidney(Left)	0.304 ± 0.012	0.317 ± 0.031	0.319 ± 0.017	0.327 ± 0.014
Kidney(Right)	0.307 ± 0.011	0.322 ± 0.035	0.322 ± 0.018	0.326 ± 0.012
Spleen	0.170 ± 0.019	0.177 ± 0.021	0.179 ± 0.023	0.171 ± 0.018
Liver	2.284 ± 0.157	2.496 ± 0.244	2.468 ± 0.156	2.418 ± 0.175
Adrenal gland(Left)	0.012 ± 0.002	0.013 ± 0.002	0.013 ± 0.003	0.015 ± 0.002
Adrenal gland(Right)	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.002
Heart	0.316 ± 0.019	0.336 ± 0.035	0.333 ± 0.028	0.331 ± 0.012
Thymus	0.113 ± 0.015	0.136 ± 0.037	0.131 ± 0.030	0.112 ± 0.016
Lung(Left)	0.132 ± 0.011	0.140 ± 0.011	0.141 ± 0.015	0.137 ± 0.011
Lung(Right)	0.254 ± 0.021	0.258 ± 0.023	0.264 ± 0.033	0.256 ± 0.013
Brain	0.725 ± 0.051	0.726 ± 0.046	0.760 ± 0.067	0.736 ± 0.072

레가 관찰되었다. 경미한 국소성(Focal) 소상괴사(Necrosis)가 대조군, 저농도 노출군에서 각각 1레, 간세포에서 글리코겐 변성(Glycogen degeneration)이 대조군에서 각 1레, 간세포 변성(Degeneration)이 저농도 노출군에서 1레, 간세포에서 지질 변성(Lipid droplet)이 저농도에서 1레 관찰되었다. 그리고 담관

(Bile duct)에서 미약한 염증세포의 침윤이 중농도 노출군에서 1레 관찰되었으며, 미약한 담관 증생(Hyperplasia)이 중농도 노출군 1레, 고농도 노출군에서 2레 관찰되었다.

(2) 신장(Kidney)

간질조직에서 미약한 염증세포 침윤이 대조군 3레,

Table 6. Histopathological findings of male rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

				Control(G1)		Low(G2)		Middle(G3)		High(G4)			
Number of Animals				10		10		10		10			
				N	%	N	%	N	%	N	%		
Liver	No significant lesions findings			07/10	70	07/10	70	06/10	60	07/10	70		
	Abnormality			03/10	30	03/10	30	04/10	40	03/10	30		
	Inflammatory cell infiltration	Interstitial tissue	very slight	02/10	20	0/10	0	0/10	0	0/10	0		
			slight	0/10	0	01/10	10	03/10	30	01/10	10		
		bile duct	very slight	0/10	0	0/10	0	01/10	10	0/10	0		
	Sign	Necrosis		focal	0/10	0	01/10	10	0/10	0	0/10	0	
		Hyperplasia	bile duct	very slight	0/10	0	0/10	0	01/10	10	02/10	20	
			glycogen	very slight	01/10	10	01/10	10	0/10	0	0/10	0	
		Degeneration	lipid droplet		very slight	0/10	0	01/10	10	0/10	0	0/10	0
	No significant lesions findings			02/10	20	02/10	20	04/10	40	0/10	0		
Kidney	Abnormality			08/10	80	08/10	80	06/10	60	10/10	100		
	Inflammatory cell infiltration	Interstitial tissue	very slight	03/10	30	04/10	40	03/10	30	08/10	80		
			slight	02/10	20	0/10	0	01/10	10	0/10	0		
	Sign	Regenerative tubule*		very slight	03/10	30	05/10	50	02/10	20	09/10	90	
				slight	0/10	0	0/10	0	0/10	0	01/10	10	
		Cystic change†			very slight	0/10	0	0/10	0	01/10	10	0/10	0
					slight	0/10	0	0/10	0	02/10	20	0/10	0
				mild	0/10	0	0/10	0	0/10	0	10/10	100	
	Lung	No significant lesions findings			07/10	70	06/10	60	08/10	80	07/10	70	
		Abnormality			03/10	30	04/10	40	02/10	20	03/10	30	
Sign		Enlargement	BALT	very slight	03/10	30	04/10	40	02/10	20	03/10	30	
Nasal cavity	No significant lesions findings			10/10	10	09/10	90	08/10	80	04/10	40		
	Abnormality*			0/10	0	01/10	10	02/10	20	06/10	60		
	Sign	Hypertrophy	goblet cell	very slight	0/10	0	0/10	0	0/10	0	01/10	10	
				very slight	0/10	0	01/10	10	02/10	20	04/10	40	
	Hyperplasia		goblet cell	slight	0/10	0	0/10	0	0/10	0	01/10	10	

* : p<0.05, compared with G1 group

† : p<0.01 compared with G1 group

저농도 노출군 4례, 중농도 노출군 3례, 고농도 노출군에서 8례 관찰되었으며 경미한 염증세포 침윤은 대조군 2례, 중농도 노출군에서 1례가 관찰되었다. 미약한 재생성 세뇨관(Regenerative tubule, RT)이 대조군 3례, 저농도 노출군 5례, 중농도 노출군 2례, 고농도 노출군에서 9례 관찰되었으며, 경미한 재생성 세뇨관이 고농도 노출군에서 1례 관찰되었다. 이들 재생성 세뇨관 양상은 대조군에 비해 통계적으로 유의하였다(p<0.05). 피질과 수질 경계 부위의 미약한 양성 변

화(Cystic change)가 중농도 노출군에서 1례 관찰되었으며, 경미한 양성변화가 중농도 노출군에서 2례 관찰되었고 약한 양성변화가 고농도 노출군에서 10례 관찰되었다. 이들 양성 변화 양상은 대조군에 비해 통계적으로 유의하였다(p<0.01) (Figure 4).

(3) 폐(Lung)

기관지 BALT(Bronchus-associated lymphoid tissue)의 확장(Enlargement) 및 염증세포의 폐조직 전반에

Table 7. Histopathological findings of female rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

				Control(G1)		Low(G2)		Middle(G3)		High(G4)		
				10		10		10		10		
Number of Animals				N	%	N	%	N	%	N	%	
Liver	No significant lesions findings			05/10	50	09/10	90	08/10	80	05/10	50	
	Abnormality			05/10	50	01/10	10	02/10	20	05/10	50	
	Sign	Inflammatory cell infiltration	Intestinal tissue	very slight	02/10	20	0/10	0	01/10	10	04/10	40
				slight	03/10	30	01/10	10	01/10	10	01/10	10
Kidney	No significant lesions findings			01/10	10	04/10	40	01/10	10	06/10	60	
	Abnormality			09/10	90	06/10	60	09/10	90	04/10	40	
	Sign	Inflammatory cell infiltration	Intestinal tissue	very slight	05/10	50	04/10	40	08/10	80	03/10	30
			Mineralization	very slight	07/10	70	06/10	60	06/10	60	02/10	20
Lung	No significant lesions findings			08/10	80	07/10	70	09/10	90	04/10	40	
	Abnormality			02/10	20	03/10	30	01/10	10	06/10	60	
	Sign	Enlargement	BALT	very slight	02/10	20	03/10	30	01/10	10	06/10	60
Nasal cavity	No significant lesions findings			10/10	100	09/10	90	10/10	100	08/10	80	
	Abnormality			0/10	0	01/10	10	0/10	0	02/10	20	
	Sign	Hypertropy	goblet cell	very slight	0/10	0	01/10	10	0/10	0	0/10	0
Hyperplasia		goblet cell	very slight	0/10	0	0/10	0	0/10	0	02/10	20	

걸친 침윤이 미약한 정도로 대조군 3례, 저농도 노출군 4례, 중농도 노출군 2례, 고농도 노출군에서 3례 관찰되었다.

(4) 비강(Nasal cavity)

비강 전방(Anterior) 증격(Septum) 상피 세포층(Epithelial layer)의 술잔 세포(Goblet cell)에서 미약한 비대(Hypertropy)를 보인 개체가 고농도 노출군에서 1례 관찰되었으며, 미약한 증생(Hyperplasia)을 보인 개체가 저농도 노출군 1례, 중농도 노출군 2례, 고농도 노출군에서 4례 관찰되었으며, 경미한 증생을 보인 개체가 고농도 노출군에서 1례 관찰되었다. 이들의 양상은 대조군에 비해 통계적으로 유의하였다(p<0.05) (Figure 4).

2) 암컷

부신, 침샘, 근육, 척수, 좌골신경, 췌장, 흉선, 갑상선, 부갑상선, 기관, 식도, 혀, 대뇌, 소뇌, 뇌하수체, 난소, 질, 자궁, 피부, 심장, 대동맥, 위, 소장, 대장, 대퇴골, 방광, 비장, 림프절, 하드리안선, 안구조직에서는 시험물질에 의한 소견이 관찰되지 않았다. 간,

신장, 폐, 비강에서는 아래와 같은 소견이 나타났다 (Table 7).

(1) 간(Liver)

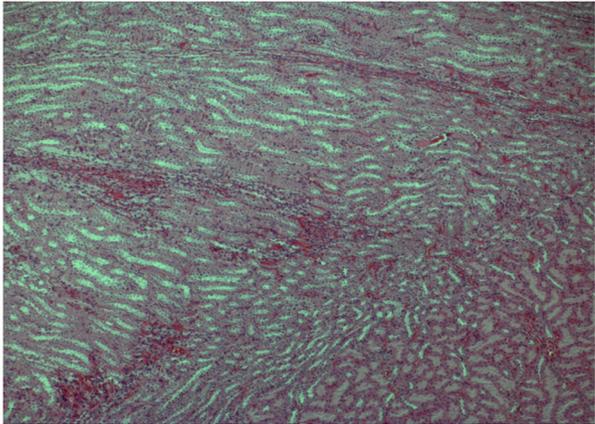
간질조직에서 미약한 염증세포 침윤이 대조군 2례, 중농도 노출군 1례, 고농도 노출군에서 4례 관찰되었으며 경미한 염증세포의 침윤이 대조군 3례, 저농도 노출군 1례, 중농도 노출군 1례 및 고농도 노출군 1례가 관찰되었다.

(2) 신장(Kidney)

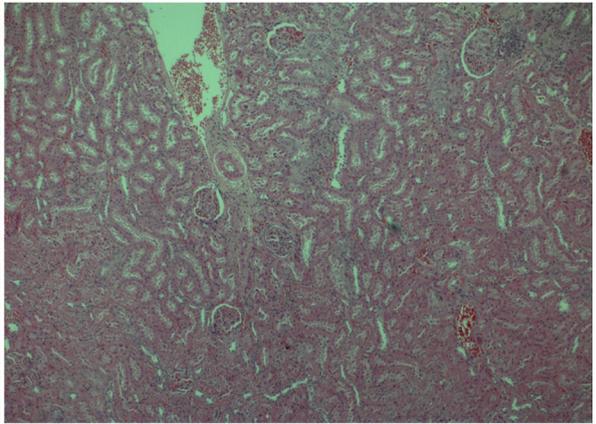
간질조직에서 미약한 염증세포 침윤이 대조군 5례, 저농도 노출군 4례, 중농도 노출군 8례, 고농도 노출군에서 3례 관찰되었다. 그리고 미약한 무기질 침착(Mineralization)이 대조군 7례, 저농도 노출군 6례, 중농도 노출군 6례, 고농도 노출군에서 2례 관찰되었다.

(3) 폐(Lung)

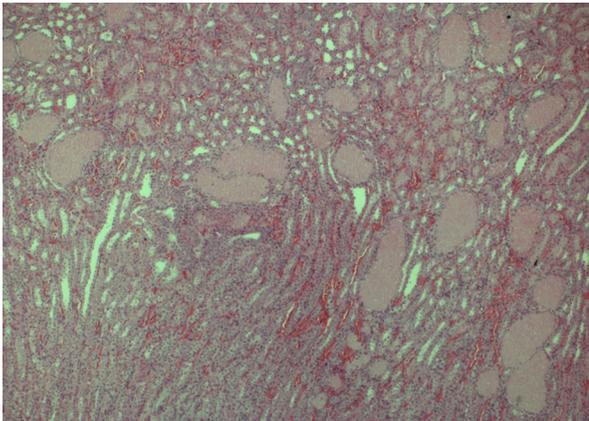
기관지 BALT의 확장 및 염증세포의 폐조직 전반에 걸친 침윤이 미약한 정도로 대조군에서 2례, 저농도 노출군에서 3례, 중농도 노출군에서 1례, 고농도



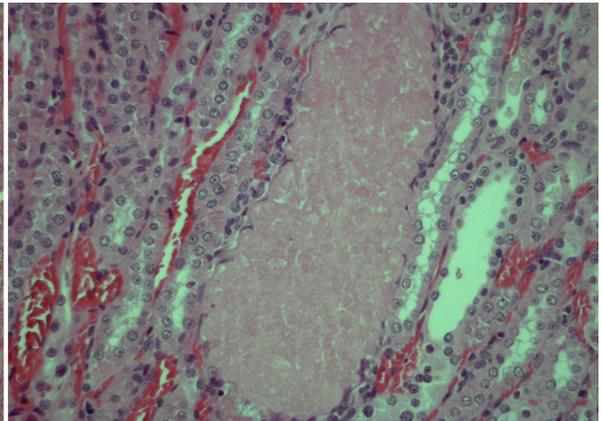
Kidney, Normal
(Control, H&E, ×40)



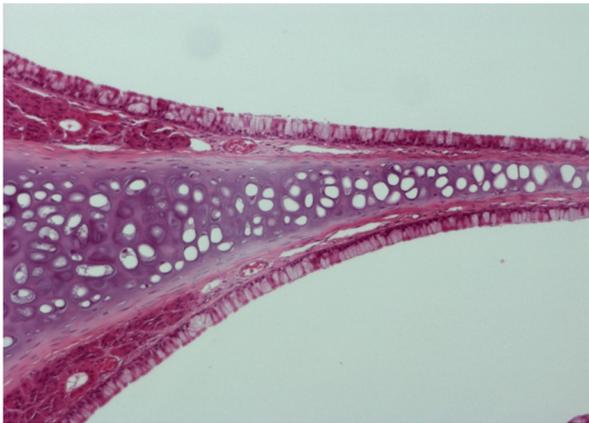
Kidney, Regenerative tubules
(4,640 ppm group, H&E, ×40)



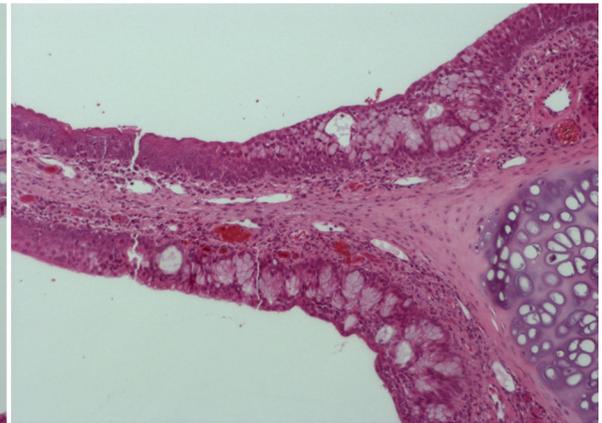
Kidney, Cystic change & Necrosis
(4,640 ppm group, H&E, ×40)



Kidney, Cystic change & Necrosis
(4,640 ppm group, H&E, ×200)



Nasal cavity, Normal
(0 ppm group, H&E, ×100)



Nasal cavity, Goblet cell hypertrophy
(4,640 ppm group, H&E, ×100)

Figure 6. Histopathological findings of rats exposed to 2-Methylpentane for 13 weeks

노출군에서 6례 관찰되었다.

(4) 비강(Nasal cavity)

비강 전방 중격 상피 세포층의 술잔 세포에서 미약한 비대를 보인 개체가 저농도 노출군에서 1례 관찰되었으며, 미약한 증상을 보인 개체가 고농도 노출군에서 1례 관찰되었다(Figure 4).

IV. 고 찰

제화공장에서 4.5시간 동안 101 ppm의 2-Methylpentane에 노출된 근로자의 혈중 2-Methylpentane 용해도(Solubility)는 $86 \mu\text{g/L}$ 였으며, 2-Methylpentane의 폐 저류(Retention)는 15.7%로 낮았다(Brugnone et al., 1979). 2-Methylpentane의 혈액/공기 분배계수(Partition coefficient)는 0.41이었으며, Hexane isomers의 용해도는 지방조직, 뇌, 간장, 신장, 심장, 근육조직이 혈액보다 높았다(Perbellini et al., 1985). 수컷 F344랫드에 2-Methylpentane을 1,000~5,000 ppm으로 80~100분간 노출시킨 랫드의 흡수율은 24.7%였다(API, 1987). Tsuruta(1982)가 랫드의 피부를 이용한 시험에 의하면 2-Methylpentane의 피부흡수율은 $0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 였으며, n-hexane은 $0.06 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 이었다. 톨루엔(Toluene)의 피부흡수율 $47 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 에 비하면 Hexane isomers의 피부흡수는 매우 낮다.

1983년 미국석유연구소(American Petroleum Institute, API)에서 1일 22시간, 주 7일, 6개월 동안 랫드에 흡입시킨 시험결과에 의하면, 500 ppm n-Hexane 노출군과 500 ppm mixed Hexane + 500 ppm n-Hexane 노출군에서는 비정상적인 보행(Gait)이 나타나고 대조군이나 500 ppm mixed Hexane isomers 노출군에 비하여 체중이 25-30% 낮았다. 500 ppm n-Hexane 노출군에서는 경골신경(Tibial nerve) 위축과 골격근(Skeletal muscle) 위축이 500 ppm mixed Hexane + 500 ppm n-Hexane 노출군보다 심했다. 500 ppm mixed Hexane isomers 노출군에서는 신경이나 근육 병변이 나타나지 않았다. 본 시험에서도 2-Methylpentane을 Rat에 0, 290, 1,160, 4,640 ppm의 농도로 일일 6시간, 주 5일, 13주 반복 노출한 결과, 사망 레와 특이한 임상소견은 없었으며, 안검사, 체중변화, 사료 섭취량도 특이한 변화가 관찰되지 않았다. 노검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 혈액응고시간검사 등에서도 농도의존적으로 나타나는 유의한 변화

는 없었다. 장기중량 측정 결과, 수컷에서 좌,우 신장과 간이 농도의존적으로 증가하였다. 조직병리검사 결과 간에서는 시험물질에 의한 특이한 병변이 나타나지 않았으나 신장에서는 농도의존적으로 신장해(Nephropathy) 증가가 나타났다. 조직병리학적 검사 결과에서 간장과 신장, 폐 등에서 경도의 염증세포 침윤 등 시험물질의 흡입 노출과 관련이 없이 실험동물에서 흔히 자발적으로 관찰되는 가변성 병변이 나타났지만 기타 장기에서는 이외의 특기할 만한 시험물질에 의한 소견은 관찰되지 않았다. 시험물질의 노출과 관련된 주요 소견은 수컷동물에서 상부호흡기계통의 비강과 신장에서 확인되었다. 비강은 흡입에 노출되는 첫 번째 기관으로 외부자극물질에 의해 발생하는 비강 호흡상피층의 술잔세포(Goblet cell) 비대 및 증생은 비강에서 흔히 관찰되는 비특이적인 반응 중 하나로 상피세포는 비대되고 분비물 방출을 함유한 술잔세포가 증가된다(Kang et al., 2001). 본 시험에서 비강의 술잔세포과형성은 시험물질인 2-Methylpentane이 피부자극 물질임을 고려할 때 시험물질에 의한 직접적인 변화라기보다는 외부자극물질 흡입에 의한 비특이적인 보상반응으로 판단되며 병변의 정도로 보아 독성학적 의미는 미약한 것으로 판단되었다. 수컷 동물에서 농도의존적으로 나타난 신장 무게의 증가 및 신장의 재생성 세뇨관과 과사를 동반한 낭성 변화는 시험물질에 의한 독성변화로 판단되었다. 이러한 신장 병변은 Halder et al.(1985)이 F344 수컷 랫드에 2-Methylpentane을 28일간 경구로 투여한 수행한 시험 결과와 일치하였다. 수컷 랫드의 신장해 증가는 수컷 랫드에 Alpha-2 μ -globulin protein이 축적되어 나타난 결과로 Alpha-2 μ -globulin는 수컷 랫드 특이 단백질로 신장 세포독성을 유발한다. 사람에서는 아직 검증되지 않았다(Hard et al., 1993).

V. 결 론

S.D. Rat에 2-Methylpentane을 0, 290, 1,160, 4,640 ppm의 농도로 일일 6시간, 주 5일, 13주 반복 노출시킨 시험동물 중 수컷 시험동물은 290 ppm 농도에서부터 농도의존적으로 신장해(Nephropathy)가 나타났으나 암컷에서는 시험물질에 의한 특이한 증상이 없

었다. 따라서 2-Methylpentane의 무유해영향농도(No observable adverse effect level, NOAEL)는 압컷 동물은 4,640 ppm이상이나 수컷 동물은 290 ppm 미만으로 판단되었다. 최소유해용량(Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)은 290 ppm 으로 판단되었다.

References

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. Cincinnati, OH: ACGIH. 1991.
- American Petroleum Institute. API Med. Res. Pub. 30-32846, 1983. November.
- American Petroleum Institute. API Med. Res. Pub. 34-33036, 1987. November.
- Brugnone F, Perbellini L, Grigolini L, Apostoli P. Solvent exposure in a shoe upper factory. II. Methylcyclopentane, 2-methylpentane, and 3-methylpentane concentration in alveolar and in environmental air and in blood. *Int Arch Occup Environ Health* 1979 Jan;15;42(3-4): 355-63
- Egan, G., spencer, P., Schaumburg, H., Murray, K. J., Bischoff, M. et al. n-Hexane "free" hexane mixture fails to produce nervous system damage. *Neurotoxicology* 1980;1:515-524
- Frontali, N., Amantini, M. C., Spagnolo, A., Guarcini, A. M., Saltari, M. C. et al. Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5-C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. *Clin. Toxicol* 1981;18:1357-1367
- Halder, C. A., Holdsworth, C. E., Cockrell, B. Y., Piccirillo, V. J. Hydrocarbon nephropathy in male rats: Identification of the nephrotoxic components of unleaded gasoline. *Toxicol.Ind. Health* 1985;1:67-87
- Hard, G. C., Rodgers, I. S., Baetcke, K. P., Richards, W. L., McGaughy, R. E., and Valcovic, L. R. Hazard evaluation of chemicals that cause accumulaton of alpha 2 μ -globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ. Health Perspect.*1993;99:313-349
- Jennifer B. Galvin, Gary Bond. 2-methyloentane (isohexane). *Journal of toxicology and environmental health(part A)* 1999;58:1:81-92
- Kang JS, Nam KT, Park IS, Park IS, Ahn BW et al., Atras of experimental toxicological pathology. *CKpub press.*;2001. p. 18-40
- OECD, OECD guideline for Testing of chemicals : 413 Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day study. 2009.
- Ono, Y., Takeuchi, Y., Hisanaga, N. A comparative study on the toxicity of n-hexane and its isomers on the peripheral nerve. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1981;48:289-294
- Perbellini, L., Brugnone, F., Caretta, D., and Maranelli, G. Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons(C5-C7) in blood and human tissues. *Br. J. Ind. Med* 1985;42:162-167
- Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. Central-peripheral distal axonopathy the pathology of dying-back polyneuropathies. *Prog. Neuropathol.* 3:253. As cited in Frontali, N., Amantini, M. C., Spagnolo, A., Guarcini, A. M., Saltari, M. C., Brugnone, F., and Perbellini, L. Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5-C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. *Clin. Toxicol* 1981;18:1357-1367
- Tsuruta, H. Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetrations rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind. Health* 20:335-345. As cited in Low, L. K., Meeks, J. R., and Mackerer, C. R. n-Pentane. In *Ethyl Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents*, 2nd ed., Vol. 1, Hydrocarbons, ed. R. Snyder. New York: Elsevier.; 1982.