

Rat를 이용 1-Bromopropane의 급성 및 아급성 흡입독성 연구

한국산업안전공단 산업보건연구원, 영남대학교 공과대학 화학공학과*

김현영 · 정재황 · 정용현 · 이용묵 · 서길수*

— Abstract —

Study on the Acute and Sub-Acute Inhalation Toxicity of 1-Bromopropane in SD Rats

Hyeon-Yeong Kim, Jae-Hwang Jeong, Yong-Hyun Chung,
Yong-Muk Lee, Gil-Soo Sur*

*Industrial Chemicals Research Center, Industrial Health Research Institute,
Korea Industrial Safety Corporation, Taejon, 305-380, Korea*

** Department of Chemical Engineering, Yeungnam University*

The purpose of this study was to investigate the acute(4 hrs) and repeated-dose(6 hrs a day, 5 days a week, 8 weeks) toxic effects of 1-bromopropane(1-BP) on Sprague-Dawley (SD) rats which were treated by inhalation. The results were as follows ;

1. The median lethal concentration(LC₅₀) was estimated 14,374 ppm(confidence limit 95% ; 13,624~15,596 ppm) in acute inhalation. Abnormal clinical signs related to the 1-BP were not observed with the acute inhalation dose. Gross findings of necropsy revealed no evidence of specific toxicity related to the 1-BP.

2. By sub-acute inhalation the body weights of male and female were significantly reduced($p<0.001$) by the dose of 1,800 ppm compared with control group, while the relative weights of liver were significantly increased($p<0.001$) in both sexes. However there were no significant variation in food consumption, urine biochemistry, hematology and blood biochemistry for the exposed rats compared with the control rats. Abnormal clinical signs and gross findings of necropsy related to the 1-BP were not shown. No toxicologic lesions were observed by the histopathological test.

Key Words : 1-Bromopropane, Acute Inhalation, LC₅₀, Sub-Acute Inhalation

I. 서 론

세계적으로 약 1,200만종의 화학물질이 존재하고 그중 사람이 사용하고 있는 화학물질은 약 800만종이며 그중 유독 물질은 약 60,000여종으로 추정되고 있다. 그러나 이들중 안전성 평가 자료를 확보한 물질은 약 8,000여종에 불과하며(IRPTC, 1997), 국내에는 35,000여종이 유통되고 매년 200여종의 신규화학물질이 새로이 등록되고 있다. 이러한 화학물질의 위해성 평가를 위하여는 시간과 인력, 비용이 많이 소요되어 먼저 위해성이 높은 화학물질을 우선적으로 선정하여 점차적 확대 시행하는 방안을 검토 중에 있다(환경부, 1996).

최근 OECD를 포함한 선진국에서는 대량생산물질(high production volume: HPV)을 우선으로하여 안전성 평가작업을 추진해 나가고 있으며 우리나라에서도 환경부를 중심으로 화학물질의 유해성과 유통량(년 240톤 이상)을 감안 1098종의 물질을 선정하여 체계적 안전성 평가를 시행할 수 있는 방안을 제안하고 있으나(한국화학연구소, 1997) 이를 위해서는 많은 시간·비용이 소요되어질 것으로 예측된다. 일본의 경우 1개의 물질에 대한 만성독성을 연구하는데 5년의 기간과 2억엔의 비용이 소요된다고 한다(일본 BIO ASSAY연구센터, 1993).

특히 근래에는 냉매, 세정제, 용제로 많이 사용되고 있는 프레온화합물들이 대기 오존층을 파괴하는 것으로 알려지면서 국제적으로 조사가 진행되어 1985년에는 「오존층 보호조약」이 채택되고(Vienna, 1985), 1987년에는 「오존층을 파괴하는 물질에 관한 몬트리올 의정서」가 채택되어(Montreal, 1987) 국제적인 규제조치가 진행되었으며, 이를 계기로 미국, 일본, 독일등 선진국을 중심으로 1995년부터 chlorofluorocarbon(CFC), 1,1,1-trichloroethane(TCE)의 생산을 중단하게 되었다.

따라서 독성이 매우 약하면서(Blake, 1974, Paulet, 1975) 휘발성이 강하고 세척력이 뛰어난 불소화합물인 CFC 또는 hydrochlorofluorocarbon(HCFC) 물질이 개발되어 이를 대체물질로 이용하였으나 대기 오존층을 파괴하는 원인물질로 알려지면서 선진국을 중심으로 연차적으로 이의 사용 금지 협약(Montreal, 1987)에 따라 최근에는 이러한 문제를

보완하는 새로운 대체 세정제를 찾고있으며, 그 대체물질의 한 예로 2-bromopropane(2-BP)과 1-bromopropane(1-BP)등을 들 수 있다.

그러나 이러한 화학물질들은 독성이 충분히 밝혀지지 않아 안전관리를 위한 자료(MSDS) 부족과 사용자의 작업환경관리 및 취급부주의로 인하여 2-BP의 경우 근로자 생식독성 등 건강장해를 일으켜 사회적으로 크게 물의를 일으키게된 사례도 있었다(Kim YH, 1996). 즉, 2-BP의 경우 이를 세정제로 취급한 작업공정에서 여성근로자의 난소기능 부전증과 남성근로자의 정자생성기능 저하증의 직업병이 발생하였으며(Park JS, 1997), 동물실험 결과 생식독성이 매우 강한 물질로 확인되어(Yu 등, 1997; Lim 등, 1997) 노동부에서는 이를 토대로 세계에서 처음으로 2-BP의 작업환경 노출기준을 1 ppm으로 설정(노동부, 1998) 관리하게 되었다.

그러나 이러한 일련의 과정에서 최근에는 2-BP를 세정제로 사용하고 있는 공정에서 그 대체품으로 1-BP가 사용되며 미국, 유럽을 포함하여 일본 내에서의 소비량이 크게 증가하고 있음이 알려지면서(第70回 日本産業衛生學會, 1997) 1-BP에 대한 유해성 평가의 필요성이 제기되었다.

加藤(1997) 등은 1996년 1-BP를 이용 아스팔트 추출공정 및 기계부품 탈지세정공정에서 작업환경 측정결과 추출공정에서는 0.2-894.9 ppm, 탈지세정공정에서는 0.1-1364.6 ppm의 1-BP가 측정되었다고 발표하였으며, 작업환경 노출기준이 설정되어 있지 않으며, 독성을 포함한 안전성 평가자료가 부족하여 고농도 폭로시 근로자에 어떠한 건강장해가 발생될지 예측할 수 없어 1-BP의 독성이 조속히 밝혀져야 할 필요성이 있다고 제안했다.

1-BP는 작업환경 노출기준이 설정되어 있지 않으며, 자료조사 결과 급성흡입독성(LC₅₀)은 253,000 mg/m³(rat, 30 min)으로 피부손상을 일으킬 수 있는 물질이며(Sax, 1968), Irish는 동물실험에서 중추신경계의 억제작용과 간 및 폐에 일부 영향을 미친다고 보고하였다(Irish, 1962). 또한 Clayton(1981, 1982)은 사람에게 있어 신경 억제작용과 mouse를 이용한 흡입폭로 실험에서 간과 폐의 손상을, 눈과 피부에 염증을 일으켰다고 보고하였으며, 복강투여에 의한 급성독성 시험에서 mouse의 경우 LD₅₀은 2.5g/kg, rat의 경우 LD₅₀은 2.9g/kg으로

보고하였다(Clayton, 1981-1982).

Tachizawa 등은 rat를 이용한 1-BP의 대사산물 실험에서 propene, 1,2-epoxypropane, 1,2-propanediol, 그리고 propionic acid가 검출되었다고 보고하였다(Tachizawa, 1982).

竹内康浩 등은 수컷 rat를 이용 1-BP 1,000 ppm, 8시간/일, 4주 폭로시 말초신경전달속도가 저하되고, 5-6주후에 행보 장애 등 중추신경 및 말초신경 장애가 있음이 예측되어 향후 신경독성을 확인할 계획으로 있다고 하였다(竹内康浩 등, 1997).

그러나 1-BP는 생식독성이 강한 2-BP와 화학적으로 유사한 물질이며 문헌조사 결과 급성독성은 일부 확인되었으나 생식기에 미치는 영향을 포함한 흡입독성과 유전독성 등 유해성이 명확히 규명되지 않았으며, 최근 세정제로 점차 확대 사용되어가고 있어 이의 안전성 평가의 필요성이 시급히 제기되고 있다.

따라서 본 연구를 통하여 1-BP의 흡입독성 규명과 인체의 독성을 예측하여 세정제로써의 사용 타당성을 검토하고, MSDS 자료의 확보와 작업환경관리 노출기준(TLV) 설정을 위한 기초자료를 제공하는 등 1-BP의 취급으로 인한 근로자의 건강장해를 예방하는데 그 목적이 있다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물

시험물질인 1-BP는 일본 純正化學株式會社에서 구입한 시약용 1급(Lot No. 7B2212)을 Gas화하여 사용하였으며 대조물질은 Hepa filter를 통과시켜 정화된 청정 공기를 사용하였다.

실험동물은 암·수 각각 10주령의 특정병원체 부재동물(Specific Pathogen Free, SPF) Sprague-Dawley(SD) rat를 대한동물실험센터에서 분양받아 barrier system의 동물실험실에서 1주간 순화시킨 후 건강하고 발육 양호한 동물을 사용하였다. 군분리시 실험동물의 체중은 급성흡입독성의 경우 수컷은 $233.74 \pm 32.12g$, 암컷은 $186.26 \pm 6.90g$ 이었으며, 반복투여 흡입실험의 경우 수컷은 $267.20 \pm 6.16g$, 암컷은 $199.29 \pm 3.80g$ 이었다.

2. 동물관리 및 사육환경

순화 후 체중을 지표로 하여 폭로군별 체중 편차가 최소화 되도록 실험군을 분리하고, 1대조군 3폭로군(급성의 경우 4폭로군)으로 분리한 후 4대의 흡입챔버(inhalation chamber)내 5연식 금망케이지를 사용하여 군별, 동물별로 각각 개별 수용하고 정화된 청정공기(분진농도 Class 10,000 이하)를 이용 온도 $23 \pm 2^{\circ}C$, 상대습도 40-70%, 환기회수 11-15회/시간, 압력 5-15 mmAq(음압), 조명 150-300 Lux로 12시간(오전9시-오후9시)으로 한 barrier system의 사육환경에서 실험하였으며, 사료는 실험동물용 멸균사료(제일제당주식회사)를, 음수는 멸균 정제수를 자동급수로 하여 자유로이 섭취토록 하였다.

3. 시험물질 폭로방법

시험물질의 폭로는 gas generator(Model No. VG-4R, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 시험물질을 기화시킨 후 일정량을 청정공기와 혼합하여 설정농도로 조절한 후 용적 1m³의 흡입챔버(Model No. SIS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)를 중심으로한 유기용제 흡입시험시설(Fig. 1)을 이용 전신폭로 하였다.

4. 흡입챔버내 환경 Monitoring

흡입챔버내의 온도, 습도, 압력, 환기량은 챔버내 부착된 센서와 환경제어장치(Model No. ICS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 30분에 1회 측정하고 이를 자동 기록되게 하였으며, 시험물질의 농도는 자동 sampling 장치가 부착된 gas chromatograph(G.C)(Model No. GCS-14PFFS, SHIMADZU, Japan)를 이용 폭로기간 중 15분 간격으로 1회씩 monitoring하였으며 G.C의 분석조건은 아래와 같다.

Detector	: FID(Flame Ionization Detector)
Column	: Silicon DC-200 15% Chromosorb(AW-DMCS), mesh: 80/100, length: 0.5m
Det. temp.	: $150^{\circ}C$
Oven temp.	: $100^{\circ}C$

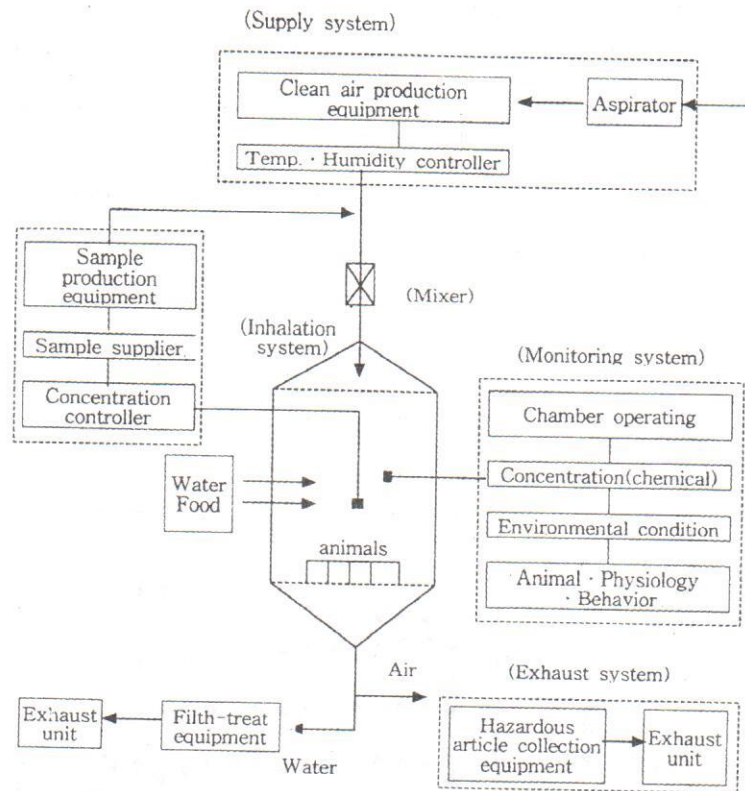


Fig. 1. System for inhalation exposure experiment.

Table 1. Experimental design on the study of acute inhalation toxicity of 1-bromopropane

Group	Dose (ppm)	Sex	Number	Animal No.
Group 0 (Control)	0	Male	5	1001-1005
		Female	5	2001-2005
Group 1	11,000	Male	5	1101-1105
		Female	5	2101-2105
Group 2	13,000	Male	5	1201-1205
		Female	5	2201-2205
Group 3	15,000	Male	5	1301-1305
		Female	5	2301-2305
Group 4	17,000	Male	5	1401-1405
		Female	5	2401-2405

Inj. temp. : 150℃

Injection Volume : Gas Sample 1ml

5. 시험방법

1) 급성흡입독성

시험군별 폭로농도는 문헌조사(Kim YH, 1996; Yu 등, 1997; Lim 등, 1997; 竹内康浩 등, 1997) 및 예비실험을 통하여 급성흡입독성시험 농도를 설정하여 Table 1과 같이 시험군을 조성하였으며 시험물질 폭로기간은 4시간 1회로 하였다.

시험물질 투여 후 14일 관찰기간에 걸쳐 매일 1회 이상 실험동물에 대한 생사 유무 및 운동성, 일반증상등의 임상적 관찰을 하였으며 시험기간 중 사망동물과 관찰기간 종료후 모든 동물에 대해 부검하고 간, 폐, 신장, 생식기 등을 중심으로 병리검사를 하였다.

또한 관찰기간 내 사망 동물과 생존 동물의 수를 이용 용량반응(Dose-Response) 곡선을

이용 50% 치사농도(LC₅₀)를 산출하였다.

기타 시험방법에 있어서는 OECD Guidelines for Testing of Chemicals(1981)의 Acute inhalation toxicity(Chapter 4, No.403) 시험법을 참고하였다.

2) 아급성 흡입독성

실험동물은 Table 2와 같이 암·수 각 10마리를 한 군으로, 대조군과 50, 300, 1,800 ppm의 폭로군으로 구분하고, 시험물질 폭로군은 1일 6시간, 주 5일, 8주간 반복투여 후 전 실험동물에 대해 다음과 같은 검사를 실시하였다.

(1) 실험동물의 임상증상

검역 및 순화기간은 매일 1회 모든 동물에 대해 관찰하고, 폭로기간동안은 매일 폭로개시전 생사의 유무와 폭로종료 후 운동성, 외관, 일반증상 등에 대해 관찰하였다.

(2) 체중측정

동물도입과 순화 종료후 군분리시 체중을 측정하

Table 2. Experimental design on the study of repeated-dose inhalation toxicity of 1-bromopropane

Group	Dose (ppm)	Sex	Number	Animal No.
Group 0 (Control)	0	Male	10	1001-1010
		Female	10	2001-2010
Group 1 (Low)	50	Male	10	1101-1110
		Female	10	2101-2110
Group 2 (Mild)	300	Male	10	1201-1210
		Female	10	2201-2210
Group 3 (High)	1800	Male	10	1301-1310
		Female	10	2301-2310

고, 폭로기간 중에는 3일 또는 4일에 1회이상 모든 동물에 대해 체중을 측정했다.

(3) 사료섭취량 측정

시험물질 폭로기간 중 3일 또는 4일에 1회이상 모든 동물에 대해 개별적 사료섭취량을 측정했다.

(4) 뇨검사

시험물질 폭로 종료후 부검 직전에 모든 동물에 대해 뇨검사용 Bio-Gen 10SGLM (Yeongdong Pharm Co.)을 이용하여 검사하였다.

(5) 병리학학적검사

시험물질 폭로 종료 후 대조군과 폭로군의 모든 동물에 대해 드라이아이스로 질식시켜 채혈한 후 육안검사를 하였으며 thymus, adrenal, testis, heart, lung, kidney, spleen, liver, brain등의 장기를 적출하여 각각의 중량을 측정한 후, 10% 중성 포르말린 용액에 고정하였다. 각 장기조직은 파라핀(paraffin)에 포매하고 헤마톡시린과 에오신(Hematoxylin and Eosin) 및 파스-헤마톡시린(PAS-hematoxyline) 염색을 하여 광학현미경에 의한 병리조직학적 검사를 하였다.

부검시 복대동맥에서 혈액을 채취한 후 혈액의 일부를 혈구계수기(Sysmex F-820)를 이용하여 혈액학적검사를 실시하였으며 잔여 혈액으로부터 혈청을 분리한 후 혈액생화학분석기(TBA20FR)를 이용하여 혈액생화학검사를 실시하였다.

기타 시험방법에 있어서는 OECD Guidelines

Table 3. Concentration of 1-bromopropane on the study of acute inhalation toxicity during the exposure

Groups	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean \pm SD
Group 1	11,000	11147.51	10392.50	10909 \pm 186.0
Group 2	13,000	13221.19	12885.45	13013 \pm 104.2
Group 3	15,000	15565.65	14498.29	15064 \pm 336.0
Group 4	17,000	17704.94	16297.15	17806 \pm 587.1

*Each mean concentration of 1-bromopropane was calculated from 45minutes to 240 minutes(4h) after exposure.

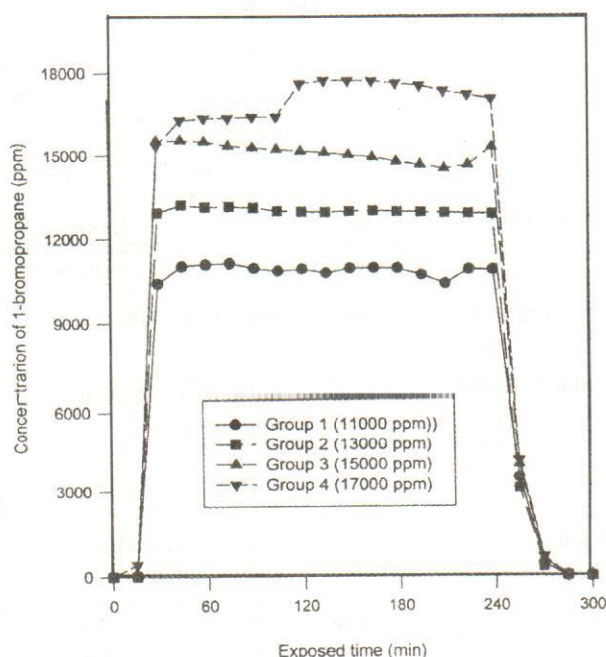


Fig. 2. Variation of the concentration in inhalation chamber during the exposed time.

for Testing of Chemicals(1981)의 repeated inhalation toxicity(Chapter 4, No.412)시험법을 참고하였다.

6. 통계처리

동물의 체중, 사료섭취량, 장기별 무게, 혈액검사, 뇨검사 등은 two-way ANOVA and Duncan's multiple test를 이용하여 폭로군을 대조군과 비교

하여 유의성을 확인하였다.

Ⅲ. 실험결과

1. 급성흡입독성

1) 흡입챔버내 환경

시험물질 폭로 및 관찰기간 중 각 챔버내 환경측정 결과를 평균한 결과 온도 22.51~23.28℃, 상대습도 43.79~65.32%이었으며, 폭로기간 중 흡입챔버내 압력은 음압 9.23~10.15mmAq, 환기량 196.7~201.0 l/min(흡입챔버내 용량: 1m³, 시간당 평균 약 12회)으로 측정되어 독성시험 가이드라인의 환경조건에 각각 부합하였다.

2) 시험물질 폭로농도 monitoring

폭로 중 챔버별 시험물질의 농도는 Table 3과 같이 설정치에 근접한(±3.45%이내) 범위로 나타났다. Fig. 2과 같이 농도변화는 폭로시작 30분 경부터 농도가 안정화(설정농도의 95%수준)되고, 폭로 종료 30분 후 5%이하로 제거되었다.

3) 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로시 실험동물은 1시간 이내에 대부분 활동성 저하(activity decreased)와 운동실조(ataxia)현상을 보였다. 폭로시간의 경과(1군은 15분, 2군 35분, 3군 25분, 4군 25분 후)에 따라 눈에서 유루현상(lacrimation)을 보였으며, 그 후(2군 1.5시간, 3군 1시간, 4군 50분 경과 후) 운동량이 없었고 충격을(Chamber 두드림)이나 큰소리(100 phon 이상)에 무반응 현상을 나타내었다. 시험물질 폭로후 1군은 모두 생존하였으나, 2군은 12시간 경과 후 암컷 1례가 폐사, 3군은 12시간이내

암컷 4례, 수컷 2례가, 4군은 폭로 3시간이내 수컷4례, 암컷 3례가 폐사하고 12시간 경과 후 나머지 동물도 폐사(100%)하였으며, 생존동물은 24시간 경과후 운동성을 원상태로 회복하였다.

생존동물은 14일 관찰기간동안 사망례가 없었으며, 운동을 회복하여 대조군을 기준으로 특이한 임상적 증상은 관찰되지 않았다.

4) 병리학적 검사

관찰기간 경과 후(사망동물은 사망시) 생존동물에 대해 dry ice로 질식시켜 부검하고 병리학적 검사를 하였다. 육안적 관찰에서 각 장기별 특이적 이상증상은 관찰되지 않았다.

광학현미경에 의한 병리조직학적 검사결과 간의 경우 일부 미세한 공포(vacuole)현상이 관찰되었으나 농도의존성이 없어 시험물질에 의한 영향으로 판단되지 않았으며, 기타 장기에는 대조군과 비교하여 특이한 병변은 없었다.

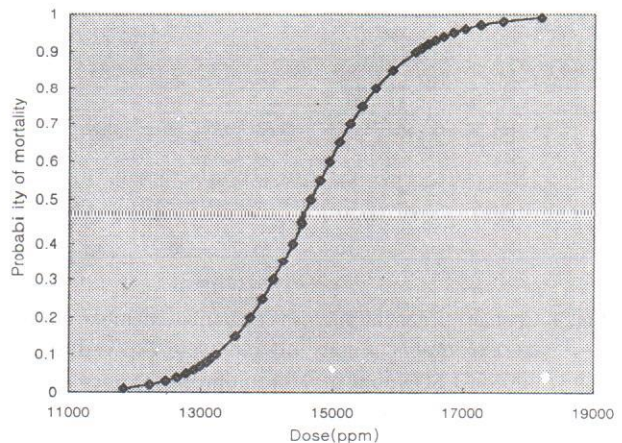


Fig. 3. Dose-mortality curve for 1-bromopropane.

Table 4. Total mortality of SD rats after inhaled 1-bromopropane for four hours

Exposure groups	Concentration (Mean±SD)	No. of animal		No. of death			Total mortality(%)
		male	female	male	female	(total)	
Control	-	5	5	0	0	0	0
Group 1	10909±186.0	5	5	0	0	0	0
Group 2	13013±104.2	5	5	0	1	(1)	10
Group 3	15064±336.0	5	5	2	4	(6)	60
Group 4	17806±587.1	5	5	5	5	(10)	100

Table 5. Environmental condition in inhalation chamber during the repeated-dose inhalation test for 8 weeks

Items	Chamber 0 (Control)	Chamber 1 (50 ppm)	Chamber 2 (300 ppm)	Chamber 3 (1800 ppm)
T(°C)	22.92±1.23	22.51±1.21	22.83±1.32	23.28±1.28
RH(%)	45.52±6.46	44.83±6.52	44.78±6.13	43.79±6.16
P(mmH ₂ O)	-9.23±0.22	-9.90±0.21	-9.71±0.34	-10.15±0.93
R(l/min)	199.7±1.17	201.0±1.17	196.7±1.33	199.7±1.50

T; Temperature, RH; Relative Humidity, P; Pressure, R; Flow Rate

All data values are expressed as total mean±SD.

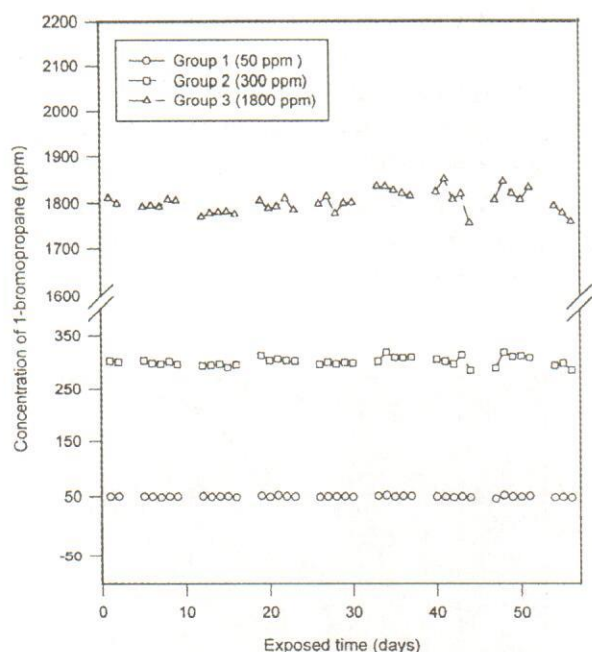


Fig. 4. Change of concentration in inhalation chamber during the experiment. Eighty SD rats were exposed to 50, 300 or 1,800 ppm of 1-bromopropane, 6hrs a day, 5days a week. Data are expressed daily mean

5) 50% 치사농도(LC₅₀)

각 군별 폭로농도별 실험동물의 생사(生死) 결과 (Table 4)를 용량반응(Dose-Response) 곡선을 이용 Litchfield Wilcoxon method (Litchfield J and Wilcoxon F, 1949)에 의한 통계처리 결과 Fig. 3과 같이 SD rat의 LC₅₀(4시간)은 14,374 ppm(95% 신뢰한계: 13,624~15,596 ppm)으로 산출되었으며 농도별 사망률을 기준으로 한 1% 이하의 최저치사농도(Lowest Published Lethal

Concentration, LCLo)는 11,833 ppm이하 (신뢰한계 95%; 7,829~13,033 ppm이하), 99% 이상의 치사농도(Lethal Concentration 100 percent Kill, LC₁₀₀)는 18,186 ppm 이상(신뢰한계 95%; 16,616~26,632 ppm 이상)으로 산출되었다.

2. 아급성 흡입독성

1) 흡입챔버내 환경

시험기간 중 각 군의 흡입챔버내 온도, 상대 습도, 압력, 환기량의 일일 평균에 대한 총 평균한 결과(Table 5), 챔버내 환기량은 196.7~201.0 l/min으로 흡입챔버내 용량이 1,000 l (1m³)이므로 시간당 환기 횟수는 11.80~12.06회로 온도, 습도, 압력 등을 포함하여 각각 설정된 환경조건 범위 내에 부합하였다.

2) 시험물질 폭로농도 monitoring

폭로 중 각 투여군의 흡입챔버내 시험물질 농도의 일일 평균치를 Fig. 4에 나타내었으며, 시험기간 중 폭로농도의 최고치와 최저치 및 총평균은 Table 6에 표시하였다. 측정된 결과는 설정치의 ±0.5%이내의 범위에서 시험물질이 실험동물에 투여되었음을 나타내었다.

3) 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로개시 1시간 이상 경과시 동물의 활동성 저하(activity decreased)와 운동실조(ataxia) 등의 임상증상이 관찰되었으나, 일일폭로 종료 1시간 경과 후에는 정상상태로 회복되었으며, 투여 기간중 동물의 사망률과 시험물질에 기인된 특이한 임상증상은 관찰되지 않았다.

4) 동물의 체중변화

폭로기간 중 암·수 동물의 폭로일정별 일일 체중 변화는 1,800 ppm군의 체중이 대조군에 비해 현저히 감소하였으며 통계적으로 유의차를 보였다. 수컷은 폭로 시작일로부터 5주(39일) 경과시 체중의 감소($p<0.05$)를 보였고, 암컷은 4주(27일) 경과시 체중의 감소($0.01<p<0.05$) 현상이 관찰되었다(Fig. 5).

Table 6. Concentration of 1-bromopropane on the study of repeated-dose inhalation toxicity during the exposure

Unit: ppm

Groups	Establishment	Concentration		Mean \pm SD
		Upper	Lower	
Control	-	0.00	0.00	0.00 \pm 0.00
Group 1	50	52.74	46.58	50.21 \pm 1.80
Group 2	300	320.20	286.70	302.62 \pm 10.10
Group 3	1,800	1852.50	1756.92	1803.36 \pm 39.84

5) 사료섭취량

폭로기간 중 암·수 동물의 시험군별 동물 1마리 당 3일 평균 섭취량으로 환산한 사료섭취량(g)의 총 평균은 수컷의 경우, 대조군은 72.71 \pm 7.09, 50 ppm군은 76.44 \pm 4.33, 300 ppm군은 74.21 \pm 6.29, 1,800 ppm군은 73.84 \pm 5.69이었으며 암컷의 경우, 대조군은 55.58 \pm 4.53, 50 ppm군은 55.01 \pm 4.33, 300 ppm군은 55.33 \pm 4.51, 1,800 ppm군은 57.66 \pm 5.76으로 측정되었으며, 대조군을 기준 하여 폭로군에서의 사료섭취량은 다소 증가하였으나 통계적 유의차는 보이지 않았다.

6) 뇨검사

시험물질 폭로 종료일에 실시한 뇨검사 결과, Table 7과 같이 수컷의 경우 1,800 ppm군에서 간 질환과 연관성이 있는 것으로 판단되는 urobilinogen이 감소되었으나($p<0.05$), bilirubin은 군간 유의성은 나타나지 않았으며, 또한 1,800 ppm군에서 ketones의 증가($p<0.05$)는 1-BP의 대사 부전현상

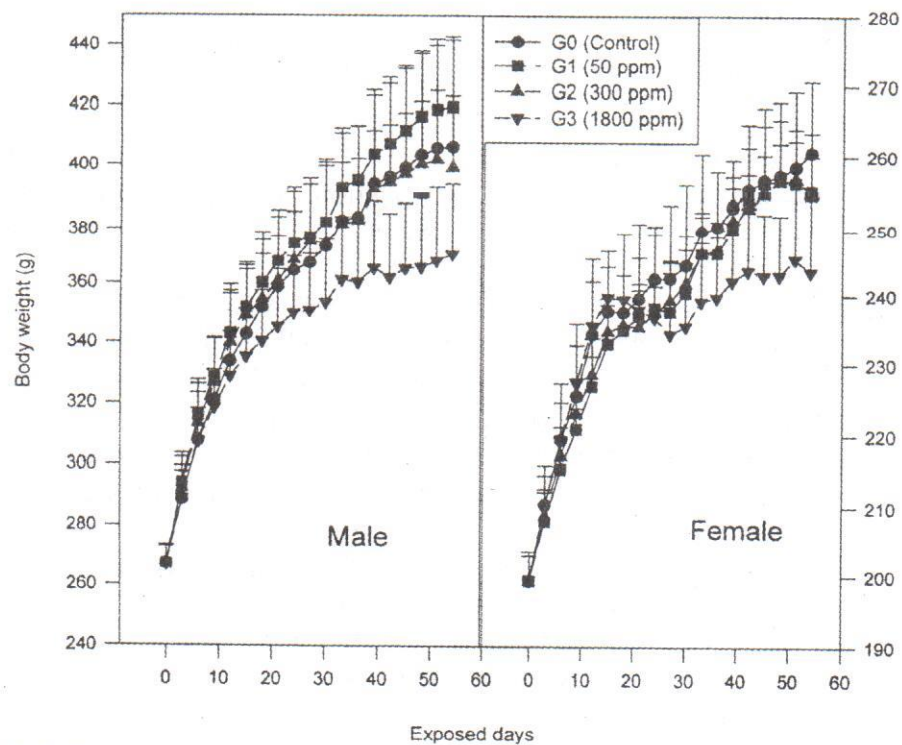


Fig. 5. Change of body weight in male and female SD rats exposed to 1-bromopropane during the experiment.

Table 7. Urinary analysis in male and female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Sex	Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Male	Blood (RBC/ μ l)	10 ↓	10 ↓	10 ↓	10 ↓
	Bilirubin (mg/100ml)	0.5±0.00	0.34±0.09*	0.46±0.09	0.47±0.08
	Urobilinogen (mg/100ml)	2.4±0.89	2.8±0.45	2.33±0.50	0.97±0.08**
	Ketones (mg/100ml)	4.8±1.10	4.0±0.70	5.67±1.58	7.71±2.06*
	Protein (mg/100ml)	180±27.4	180±27.4	188.9±60.1	181.4±32.9
	Nitrite	-	-	-	-
	Glucose (mg/100ml)	1/20	1/20	1/20	1/20
	pH	7.0±0.61	7.54±0.99	6.44±1.10	6.44±0.42
	Specific Gravity	1.03±0.00	1.026±0.004	1.023±0.01	1.03±0.00
	Leucocytes (WBC/ μ l)	36±12.9	35±13.7	52.8±36.3	50±0.00*
Female	Blood (RBC/ μ l)	10 ↓	10 ↓	10 ↓	10 ↓
	Bilirubin (mg/100ml)	0.21±0.03	0.25±0.05*	0.23±0.09	0.5±0.00***
	Urobilinogen (mg/100ml)	2.2±0.53	3.2±0.91	1.3±0.67***	1.0±0.00***
	Ketones (mg/100ml)	2.6±0.52	2.6±0.52	6.0±1.76***	8.09±1.79***
	Protein (mg/100ml)	88±25.7	115±36.7	117±85.8	128±50.1
	Nitrite	-	-	-	-
	Glucose (mg/100ml)	1/20	1/20	1/20	1/20
	pH	8.02±1.01	6.69±1.43	6.93±1.19	6.28±0.45**
	Specific Gravity	1.025±0.005	1.026±0.006	1.026±0.006	1.03±0.00*
	Leucocytes (WBC/ μ l)	27.5±7.91	25±0.00	37.5±13.18	55±15.81**

Results are mean±SD.

Significant differences as compared with control : * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

과 leucocytes의 증가(p<0.05) 경향을 나타내었으나 잠혈로 평가 되지는 않았다.

7) 병리학적 검사

(1) 부검소견

1-BP의 폭로 종료 후 부검시 육안관찰 결과 대조군과 비교하여 폭로군의 영양상태, 피모, 피부, 점막의 변화와 색소침착, 황달, 부종, 출혈, 궤양 등의 증상이나 기형, 유착 현상과 복수나 흉수의 저류 등 특이한 병변은 관찰되지 않았다.

(2) 장기중량

육안관찰 후 장기를 적출하여 각 장기의 무게를 측정 후 개체별 체중 100g당 해당하는 장기무게(상대중량)로 환산하여 Table 8과 9에 표시하였다.

수컷의 경우, 간장과 뇌의 무게가 농도 의존적 증가 양상을 나타내었으며 1,800 ppm군에서 부신(p<0.05)과 정소(p<0.01)에서 경미한 무게증가 경향을 나타내었으나 폭로농도에 의한 상관관계를 보

여 주지는 않았다. 암컷의 경우는 1,800 ppm군에서 간장(p<0.001), 신장(p<0.01)의 무게 증가를 보였으며, 난소(ovary)도 유의한 경향(p<0.01)을 보였다.

(3) 혈액 및 혈액생화학적 검사

혈액학적검사결과 수컷의 경우는 WBC 및 RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT가, 암컷의 경우는 MCV와 RDW가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나 농도 의존적이지는 않았으며, 모두 정상 범주내의 결과를 나타내었다(Table 10, 11).

혈청으로부터의 혈액생화학적검사결과 수컷의 경우는 ALT의 감소가 50 ppm군(p<0.01), 300 ppm군(p<0.001) 및 1,800 ppm군(p<0.001)에서 유의성있는 감소를 나타내었으나 1,800 ppm군에서 2례를 제외한 모든 동물에서 정상 범주내의 수치를 나타내었으며 간 조직 손상시 또다른 지표로 사용되는 AST와 LDH의 수치가 AST는 300 ppm군(p<0.001)과 1,800 ppm군(p<0.001)에서 감소되었

Table 8. Relative organ weight of male SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Thymus	114.05 ± 15.28	107.98 ± 20.87	95.83 ± 25.51	100.43 ± 24.22
Adrenal R	7.87 ± 1.62	9.06 ± 1.76	10.18 ± 2.71*	9.27 ± 2.54
Adrenal L	7.49 ± 1.45	9.75 ± 2.76*	10.28 ± 1.19**	9.32 ± 2.04*
Testis R	444.21 ± 22.17	422.49 ± 28.80	459.25 ± 54.80	471.29 ± 26.52*
Testis L	442.10 ± 27.18	423.12 ± 29.76	463.10 ± 50.27	476.12 ± 31.22**
Heart	338.90 ± 27.16	326.24 ± 16.89	348.11 ± 23.09	348.20 ± 15.38
Lung R	167.88 ± 23.35	150.97 ± 11.77	165.30 ± 11.66	179.33 ± 30.38
Lung L	322.04 ± 39.15	285.02 ± 34.18	323.03 ± 20.47	321.75 ± 46.31
Kidney R	330.76 ± 19.64	326.39 ± 28.07	334.89 ± 17.66	371.22 ± 17.12**
Kidney L	331.04 ± 32.03	346.50 ± 22.66	350.28 ± 26.65	359.71 ± 16.98
Spleen	181.38 ± 17.96	175.07 ± 18.60	189.31 ± 14.51	175.96 ± 16.30
Liver	2567.4 ± 110.8	2628.7 ± 203.6	2746.8 ± 197.7*	3011.1 ± 133.9***
Brain	453.64 ± 37.96	457.96 ± 48.68	505.14 ± 31.73*	520.92 ± 31.72**

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Table 9. Relative organ weight of female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Thymus	130.48 ± 13.58	107.58 ± 15.56*	116.46 ± 17.59	107.56 ± 21.78*
Adrenal R	18.66 ± 2.31	16.87 ± 1.81	17.60 ± 2.84	17.35 ± 3.37
Adrenal L	17.51 ± 2.19	19.54 ± 1.82	18.34 ± 1.58	17.77 ± 3.08
Ovary R	29.19 ± 5.83	29.74 ± 5.79	30.27 ± 3.10	36.97 ± 6.68*
Ovary L	27.01 ± 4.88	29.93 ± 3.99	30.38 ± 4.39	34.96 ± 6.75**
Heart	360.94 ± 22.37	363.36 ± 28.48	360.75 ± 29.13	382.88 ± 41.34
Lung R	219.71 ± 19.32	207.59 ± 24.11	223.31 ± 22.70	230.48 ± 22.82
Lung L	436.18 ± 51.03	414.71 ± 14.23	407.84 ± 20.67	439.80 ± 34.33
Kidney R	337.20 ± 21.80	316.72 ± 18.68	336.10 ± 23.46	371.58 ± 23.11*
Kidney L	314.22 ± 48.62	310.54 ± 25.16	323.92 ± 26.57	358.33 ± 19.71**
Spleen	214.41 ± 23.00	208.38 ± 22.22	219.56 ± 24.36	237.88 ± 31.27
Liver	2391.8 ± 60.3	2374.2 ± 70.6	2454.0 ± 200.5	3067.7 ± 121.3***
Brain	756.72 ± 34.75	711.02 ± 26.75	677.78 ± 38.39	721.98 ± 36.60

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

고, LDH는 1,800 ppm군에서 감소(p<0.05)되었으나 ALT의 수치와 동일하게 정상의 범주 내에 포함되어 있는 수치를 나타내었다. 암컷의 경우 수컷과 동일하게 ALT의 감소가 300 ppm군(p<0.05)과 1,800 ppm군(p<0.05)에서 보였으나 정상의 범주

내에 포함되었으며, AST의 수치는 암컷 모든 군에서 대조군과 비교시 유의성이 없는 것으로 확인되었다. 암컷과 수컷의 생화학적 결과를 종합하여 볼 때 유의성 있는 조직손상의 결과를 예견할 수는 없었다 (Table 12).

(4) 병리조직학적 검사

광학현미경적 검사 결과 대조군과 비교하여 시험 물질에 의한 특이한 병변은 관찰되지 않았다. 암, 수 모두에서 간장의 central vein 주위 hepatocytes에서 cytoplasmic vacuolation이 일부 확인 되었으며, 신장의 경우 tubular casts가 보이는 nephropathy가 일부에서 경미하게 나타났으나 이는 시험물질의 농도 의존적 현상으로 판단되지 않았 으며, proximal tubular cells의 brush와 glomerulus에서도 1-BP에 의한 농도 의존적 영향을 받은 병변은 보이지 않았다.

또한 정소위축과 같은 생식독성과 조혈기관의 장 해 증상은 보이지 않았으며, 폐장, 간장, 신장, 비 장, 췌장, 정소, 난소 등의 조직병리검사에서도 1-BP의 노출에 따른 장기조직의 변성등 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

본 연구에서 시험물질로 사용된 1-BP는 유해성 평가 자료가 매우 부족하나 일반적으로 독성이 낮고 오존 파괴계수(0.002-0.03) 및 온난화 계수 (0.0001)가 낮으며(TCE 경우 0.1, 0.023) 세척력 이 우수하여, 최근 환경문제와 독성문제를 불러 일 으켰던 CFC, HCFC, TCE, 2-BP등을 세정제로 사용하는 공정에서 그 대체물질로 사용되고 있음이 알려지고 있어, 이의 독성을 검증하는 차원에서 SD rat를 이용 전신평로에 의한 급성흡입독성과 아급성 흡입독성시험을 통해 유해성을 평가하고자 하였다.

1-BP는 propyl bromide, 또는 n-propyl bromide등으로 명명되며, 분자식은 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 로 CAS No. 106-94-5, 분자량 122.99의 무색 투명한 액체이며, 프로판올($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)과 브롬(Br_2)을 황산촉매하에, 또는 프로판올($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)과 브로모수소(HBr)를 원료로 하여 합성된다

Table 10. Hematological results in male SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
WBC	9.92±2.29	7.51±1.43*	8.18±2.22	7.08±1.42**
RBC	7.86±0.33	7.16±0.79	7.63±0.53	7.27±0.39**
HGB	15.9±0.43	15.9±0.86	15.7±0.48	15.8±0.38
HCT	46.6±3.96	43.9±3.59	43.7±2.43	40.8±2.11**
MCV	58.1±2.54	61.5±2.96**	57.4±1.07	56.1±0.92*
MCH	20.2±0.90	22.3±1.54**	20.7±0.92	21.8±1.01**
MCHC	34.9±1.65	36.2±1.33*	36.0±1.08	38.9±1.78***
PLT	953.5±84.1	873.5±71.0*	894.2±153.4	926.3±84.4
RDW	12.9±0.68	14.9±0.99***	13.2±0.84	12.1±0.49
PDW	8.07±0.63	8.39±0.39	7.79±0.49	7.77±0.26
MPV	7.83±0.40	8.11±0.33	7.80±0.36	7.75±0.20
%LYM	89.6±5.91	89.7±2.83	91.4±3.43	87.7±4.72
%NEU	10.0±6.02	9.70±2.54	8.11±3.41	11.4±4.77
%EOS	0.30±0.48	0.50±0.85	0.44±0.53	0.80±0.63
%MONO	0	0	0	0.1±0.32

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

WBC, white blood cell count ($10^3/\text{mm}^3$); RBC, red blood cell count ($10^6/\text{mm}^3$); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platelet ($10^3/\mu^3$); RDW, red cell volume distribution width (%), PDW, platelet volume distribution width (%); MPV, mean platelet volume (μ^3); %NEU, % of neutrophil; %LYM, % of lymphocyte; %EOS, % of eosinophil; %MONO, % of monocyte.

Table 11. Hematological results in female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
WBC	4.69±1.22	5.42±0.91	5.12±1.44	5.40±1.12
RBC	7.30±0.52	7.38±0.58	7.21±0.34	7.42±0.49
HGB	15.5±0.63	15.5±0.97	15.3±0.89	15.3±0.79
HCT	44.1±2.74	44.0±3.06	42.8±1.89	42.5±2.46
MCV	60.4±1.24	59.6±1.03	59.4±1.25*	57.34±1.21***
MCH	21.3±0.89	21.0±0.98	21.3±1.28	20.7±1.82
MCHC	35.2±1.04	35.2±1.21	35.8±1.66	36.2±3.03
PLT	972.9±58.1	913.6±64.9	964.1±80.8	928.9±78.9
RDW	13.3±0.50	11.8±0.51***	13.4±0.76	11.4±0.48***
PDW	7.91±0.24	7.82±0.30	7.89±0.33	7.76±0.42
MPV	7.82±0.15	7.77±0.25	7.83±0.31	7.77±0.22
%LYM	92.2±3.58	94.6±2.41	90.3±3.34	89.0±5.31
%NEU	7.00±3.33	4.50±2.17	8.80±3.05	9.50±5.28
%EOS	0.80±1.14	0.60±0.84	0.90±0.99	1.50±1.08
%MONO	0	0	0	0

All values are expressed as mean±SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05; *** p < 0.001.

WBC, white blood cell count ($10^3/\text{mm}^3$); RBC, red blood cell count ($10^6/\text{mm}^3$); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platelet ($10^3/\mu^3$); RDW, red cell volume distribution width (%), PDW, platelet volume distribution width (%); MPV, mean platelet volume (μ^3); %NEU, % of neutrophil; %LYM, % of lymphocyte; %EOS, % of eosinophil; %MONO, % of monocyte.

(ECDIN, 1996). 융점은 -110°C , 비점 71°C , 인화점 25°C , 비중 1.3539 (20/4 $^\circ\text{C}$), 증기압 110.8 Torr(20 $^\circ\text{C}$)로 20 $^\circ\text{C}$ 에서 약 12% (120,000 ppm)의 농도를 유지할 수 있는 휘발성이 매우 강한 물질이며, 증기밀도는 4.3(Air=1), 점도 0.49 cp(25 $^\circ\text{C}$), 증발잠열 58.8cal/g, 물에는 난용성으로 (0.24g/100g물), 표면장력은 25.9 dynes/cm(20 $^\circ\text{C}$), 폭발한계 4-7.8%(v/v), 에탄올, 에테르, 벤젠 등에 잘 녹으며 용제, 세척제, 유기합성제, 의약품 및 농약 합성원료등으로 사용된다(ECDIN, 1996, ALBEMARLE Co, 1996., 日本 化學工業日報社, 1995).

생산량에 있어 EEC는 1979년도 1,500톤(ECDIN, 1996), 일본은 1995년도 50톤(日本 化學工業日報社, 1995)이 생산되었으며 미국의 경우 Alfa Aesar, Johnson Matthey Company를 포함 8개 이상의 회사에서 연간 10만톤정도이며 (Chemical Week, 1996) 정확한 총생산량은 밝혀져 있지 않았다. 국내의 생산량과 유통량도 조사하

였으나 시약('96년도 500kg 수준)외의 산업용으로는 얼마나 사용되고 있는지를 밝히지 못했다.

Rat를 이용한 급성흡입독성에서는 동물에 특이한 증상은 관찰되지 않았으며 과반수치사농도(LC₅₀)는 14,374 ppm(95% 신뢰한계: 13,624~15,596 ppm)으로 평가되어 우리 나라의 환경처 유독물 분류기준(환경부, 1994) 즉, LC₅₀가 2,000 ppm이하이면 유독물, 100 ppm이하는 특정유독물질로 분류하고 있어 이를 기준으로 할 때 1-BP는 유독물질로 분류될 수 없는 대체로 독성이 낮은 물질로 평가되었다.

이와 유사구조의 화합물인 2-BP의 경우 LD₅₀ (Mouse, 경구)는 4,837mg/kg(RTECS, 1995), rat의 경구시험에서 2,000mg/kg 이상(Hita Research Laboratory, 1995; 화학연구소, 1995), LC50에 있어서는 mammal의 흡입경우 36gm/m³ (RTECS, 1995), mouse의 흡입시 31,171 ppm (Kim HY et al., 1996)이었으며, SD rat를 이용한 급성경구독성시험 결과 체중 증가 억제와 함께 활동

Table 12. Biochemical serum values in male and female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Sex	Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Male	TP	6.69±0.44	6.47±0.42	6.48±0.38	6.16±0.68
	BUN	16.0±1.46	15.2±1.72	14.5±0.91*	15.8±2.17
	CRTN	0.60±0.11	0.63±0.03	0.61±0.03	0.56±0.10
	T-BIL	0.18±0.16	0.22±0.12	0.16±0.10	0.17±0.11
	GLU	163.1±20.9	154.2±28.7	164.5±14.2	164.3±11.8
	T-CHO	88.3±17.7	92.9±12.3	95.6±17.9	81.22±18.2
	AST	112.8±10.7	103.0±28.9	81.4±17.9***	80.3±9.63***
	ALT	44.0±5.73	34.7±6.25**	29.7±8.56***	23.2±6.78***
	LDH	1441.4±623.7	1168.7±406.1	992.4±657.9	1067.9±269.5*
	ALP	214.9±31.6	200.8±35.0	180.5±39.1	171.1±54.0
Female	TP	6.35±0.22	6.45±0.14	5.99±0.71	6.51±0.74
	BUN	15.1±1.80	16.7±2.21	16.0±2.54	15.4±2.45
	CRTN	0.70±0.02	0.72±0.03	0.71±0.03	0.62±0.07**
	T-BIL	0.30±0.08	0.29±0.16	0.27±0.11	0.21±0.08*
	GLU	136.1±23.7	132.4±30.9	160.4±18.3*	144.0±17.1
	T-CHO	102.2±25.4	88.0±14.2	81.4±15.4*	84.9±33.8
	AST	86.7±17.6	100.1±12.9	78.7±20.1	83.0±24.4
	ALT	39.8±19.1	29.1±8.67	25.4±5.89*	22.6±3.09*
	LDH	1023.1±164.7	1037.5±361.1	759.3±205.8**	1126.9±189.2
	ALP	135.4±21.3	140.6±40.4	135.6±33.8	125.5±24.6

All values are expressed as mean±SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

TP, total protein (mg/dl); BUN, urea nitrogen in blood (mg/dl); CRTN, creatinine (mg/dl); T-BIL, total bilirubin (mg/dl); GLU, glucose (mg/dl); T-CHO, total cholesterol (mmol/l); AST, aspartate aminotransferase (μl); ALT, alanine aminotransferase (μl); LDH, lactate dehydrogenase (μl); ALP, alkaline phosphatase (μl).

력 저하, 호흡수 감소 보행실조 및 줄음 등의 증세를 보였으나 생식기나 다른 장기에 대한 급성독성은 거의 없는 것으로 보고되었다(화학연구소, 1995).

이러한 결과들을 종합해볼 때 bromopropane류의 급성흡입독성은 벤젠·톨루엔·크실렌 등 일반 유기용제류에 비해 낮은 결과를 보였다.

8주간 아급성 흡입독성에서도 폭로기간 중 동물에 특이한 임상적 소견은 보이지 않았으나, 1,800 ppm군에서 폭로 4-5주 경과 후 체중의 감소현상이 관찰되었으며, 사료섭취량은 대조군에 비해 다소 증가하였으나 유의차는 관찰되지 않았다.

폭로 종료후 뇨검사결과 탄수화물 대사기능의 지표로 사용되는 ketones의 수치에서 나타나듯이 50 ppm군에서 대조군(4.8mg/100ml)과 유의성은 없으나 감소된 수치(4.0mg/100ml)를 나타내었다. 300 ppm군(5.67mg/100ml)과 1,800 ppm군(7.71mg

/100ml, p<0.05)에서는 ketones의 수치가 대사기능 이상시 나타나는 증가를 보여 이는 사료 섭취후 체내에서 영양분을 에너지의 일부로 활용하지 못하고 그대로 배설하여 체중의 감소를 보인 것으로 판단되어진다. 암컷의 경우는 수컷과 달리 50 ppm군과 300 ppm군 모두에서 폭로 초기부터 대조군에 비해 체중 감소 경향을 보였고 1,800 ppm군은 폭로 6일 후부터 증가하다가 21일 후부터 감소하기 시작하여 폭로 27일 후부터 폭로 종료일까지 유의성(0.05<p<0.001)있게 감소하는 결과를 나타내었다. 사료섭취량의 경우 대조군과 폭로군간의 비교시 50 ppm군과 300 ppm군은 시험 전기간에 걸쳐 거의 동일한 양의 사료를 섭취하였으나 1,800 ppm군에서의 사료섭취량은 폭로 21일까지 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내어, 수컷과 동일하게 사료섭취량과 체중변화와의 연관성은 없는 것으로 판단되

었다. 1,800 ppm군은 수컷과 동일하게 ketones의 수치가 대조군(2.6mg/100ml)에 비해 높게 나타나 (8.09mg/100ml, $p<0.001$) 대사기능의 부전에 의한 체중감소의 영향으로 보여진다.

1,800 ppm군에서는 수컷과 암컷의 간장 상대중량이 대조군에 비해 유의성있는 증가($p<0.001$)를 보여 간장에 대한 독성가능성을 예견하였으나, 혈액학적 검사에서 간 기능 지표인 ALT, AST 및 LDH의 수치가 모두 정상 범주내의 수치를 나타내었으므로 병변으로 평가되는 수준으로 판단되지는 않았다.

정소와 난소의 상대중량 측정에서는 1,800 ppm군에서 대조군과 비교시 유의성 있는 증가($p<0.01$)를 나타내었으나 부검조건 결과 정소와 난소의 위축이 관찰되지 않았고 병리조직 검사결과 대조군에 비해 특이한 병변은 관찰되지 않아 2-BP의 결과 (Park 등, 1997; Yu 등, 1997)와의 차이점을 나타내었으며 2-BP에 비해 생식독성이 낮음이 예견되었다.

혈액검사 및 혈액생화학적 검사 결과 대조군과 비교하여 특이한 소견은 관찰되지 않았으며 대체로 정상치 범위(이귀영 & 이종순, 1993; 이영순, 1991; 前島一淑 등, 1986; 谷本義文 등, 1989)의 변화를 보였다.

병리조직학적 검사에서는 2-BP의 생식독성 영향에서 볼 수 있었던 정소의 위축, 조혈기관의 장애 등은 (Park 등, 1997; Yu 등, 1997) 확인되지 않았으며, 간, 신장, 뇌, 비장, 췌장, 폐장 등을 H & E 염색하여 광학현미경으로 관찰한 결과 시험물질 노출에 따른 영향은 관찰되지 않았다. 단, 간장의 경우 hepatic lipidosis에 의한 cytoplasmic vacuolation의 경미한 변화와 신장의 경우 tubular casts가 보이는 nephrophthy가 일부에서 확인되었으나 이는 시험물질의 농도 의존적 변화로 판단할 수는 없었으며, 실험동물의 가령에 따른 생리적 현상에 의해 일어날 수 있는 소견(Gary 등, 1990)으로 판단되었다.

그러나 이와 유사한 화학적 구조를 갖고 있는 2-BP의 경우 이를 세정제로 취급한 작업공정에서 여성근로자의 난소기능 부전증과 남성근로자의 정자생성기능 저하증 등의 영향이 있음이 역학조사에서 확인되었으며(Kim 등, 1996; Park 등, 1997), rat

를 이용한 동물실험에서도 생식독성이 매우 강한 물질로 확인된 바 있으며(Yu 등, 1997; Lim 등, 1997), SD rat를 이용하여 28일간 복강투여에서 (125mg/kg, 250mg/kg, 500mg/kg body weight)는 250mg/kg body weight 농도군 이상에서 체중의 감소와 수컷의 정소 및 세정관의 위축, 정원세포와 정모세포의 괴사로 정자생성에 현저한 장애가 발견되었으며, 조혈기에도 영향을 끼쳐 백혈구 감소증과 적혈구의 부동세포증, 정적혈구성 빈혈, 그리고 골수의 적혈구 생성에 대한 장애 등이 발생되었으나 생식기와 조혈기를 제외한 간장, 신장, 뇌하수체 등 기타 장기에는 뚜렷한 영향이 나타나지 않았다고 하였으며(Yu 등, 1997), 흡입독성 연구에서도 Ichihara 등(1996)은 Wistar male rats를 이용 1일 8시간으로 300, 1,000 ppm에서 9주간, 그리고 3,000 ppm은 11일 동안 전신흡입폭로 결과 300 ppm군과 1,000 ppm군의 실험동물 체중 감소 (6.7%와 18.1%)와 각종 장기중 고환과 부고환의 무게가 현격히 감소(고환 경우 50% 이상) 되었으며, 정자수에 있어서도 대조군에 비해 폭로군은 37% 이상 감소를 나타내었고, 혈구수 검사에서도 300 ppm 폭로군의 경우 적혈구와 혈소판이 4.08% 및 12.6% 이상 감소하였으며, 백혈구 경우는 300 ppm군에서는 증가(9.5%) 하였으나 1,000 ppm군 이상부터는 38.5%이상의 감소를 나타내었다 (Ichihara 등, 1996)고 보고하였다.

Lim 등(1997)은 2-BP의 생식기능 시험을 위해 암컷 SD Rat를 이용 14일간 복강투여(300mg/kg, 600mg/kg, 900mg/kg body weight) 결과 암컷의 생리 주기(정상 4-5일)가 현저히 지연되고, 900mg/kg 군에선 11일의 생리주기를 보여주어 사람에서 나타난 2차적 무월경증과 비슷한 증상을 보였으며, 시험물질이 투여된 동물의 암컷과 수컷을 교미시킨 후 임신율, 태아수 등을 관찰한 결과 농도의 차이에 따른 임신율과 태아수의 감소를 볼 수 있었다. 그리고 간장이나 신장, 비장 등의 장기 무게의 변화는 관찰되지 않았으나 난소의 위축은 관찰되었다(Lim 등, 1997).

또한 이와 유사한 화학구조를 갖고있는 물질들 중 dibromochloropropane(DBCP)의 경우 Whorton 등(1983, 1982)은 이물질의 폭로에 의해 남자의 정자수 감소 영향이 있음을 보고하였으며, Rao 등

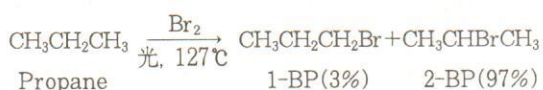
(1981, 1982)은 동물실험을 통하여 생식독성을 확인하였다고 발표했다.

이러한 결과들을 비교해 볼 때 동일한 화학식을 갖고 있으나 브롬이 붙은 위치, 즉 구조적 차이에 의해 독성의 영향이 크게 다르게 나타나고 있음을 볼 수 있었다.

물론 bromopropane의 독성은 생체 흡입시 대사 과정에서 화합물질로부터 브롬이 유리되어(Tachizawa, 1982; Moon 등, 1996) 브롬에 의한 독성으로 볼 수 있으며 화학구조적 측면에서 볼 때 2-BP는 1-BP보다 브롬의 결합력이 낮아 1-BP에 비해 쉽게 브롬(Br)이 분리될 수 있다는 것이다. 역으로 말하면 1-BP가 구조적으로 더욱 안정한 화합물로 분류될 수 있으며 이로 인해 독성의 영향도 차이를 나타내고 있는 것으로 해석되어진다.

따라서 1-BP의 8주간 반복투여에 의한 혈액 및 혈액생화학, 병리조직학적 검사에서는 2-BP의 흡입 폭로시 나타나는 생식기의 변성과 조혈기 장애에 대한 영향은 없거나 매우 낮은 것으로 판단되며, 300 ppm이하의 군에서는 생체에 특이한 영향을 미치지 않은 것으로 보아 1-BP는 우리 나라 환경부의 유독물 분류기준(1994)에 의한 유독물질이나 특정유독물질에 해당되지 않는 물질로 평가되어 졌다.

1-BP와 2-BP의 제조 방법과 물리화학적 측면에서 차이점을 비교하면, 대표적 제조방법으로 프로판($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$)과 브롬(Br_2)을 127°C , 광원노출 조건에서 합성하는 방법으로 이때 생성되는 1-BP와 2-BP의 수율은 3%와 97%정도의 비율로 합성된다(Morrison, 1975).



또한 합성된 화합물질의 브롬의 결합해리(結合解離)에너지 $\Delta H(\text{kcal/mole})$ 를 비교해 보면 1-BP의 경우 69kcal/mole 이나 2-BP의 경우 68kcal/mole 로 2-BP가 1-BP 보다 Br의 해리가 다소 쉽게 일어날 수 있으며, 1-BP가 다소 안정한 화합물임을 뜻한다.

그러나 이는 결합해리에너지 ΔH 를 비교한 것으로 결합세기의 척도인 결합에너지 $E(\text{kcal/mole})$ 의 경우는 크게 다를 수 있다. 왜냐하면 화합물의 구조에 있어 11개의 분자가 모여 화합물을 형성하므로 이의 해리는 분리되기 쉬운쪽부터 일어나며 결합력은 10

개의 원자가 각각 순차적으로 절단되어 10개의 다른 결합 해리에너지가 얻어지기 때문이다.

예를들면 메탄(CH_4)의 경우 분자가 완전(5개의 원자) 해리하는데의 결합해리에너지 ΔH 는 $397(\text{kcal/mole})$ 이나 탄소-수소(C-H)의 결합에너지 E 는 $99(\text{kcal/mole})$ 이다(Morrison, 1975). 또한 할로젠화합물(RX)은 산성용액에서 금속(M)과 반응하여 환원반응이 일어날 수 있으며 특히 알루미늄(Al), 리튬(Li), 마그네슘(Mg), 아연(Zn), 구리(Cu)등과 반응하여 독성이 강한 브롬화수소(HBr)가 유리될 수 있는 성질을 갖고 있어 사용공정의 재질(세정 tank 등)에 따라 브롬의 분해를 촉진시킬수가 있다.



따라서 할로젠화합물의 안정성(安定性)을 위해서는 저장이나 취급시 금속이 아닌 유리나 비반응성 수지등의 비환원성 물질을 사용토록하고 산종류의 접촉도 피해야 하며 사용온도를 낮출 필요가 있음을 의미한다.

본 연구 결과를 종합하여 볼 때 1,800 ppm군에서는 다소 체중의 감소와 간장의 무게 증가를 보였으나, 이는 2-BP에 기준하여 독성이 낮고 일반 유기용제류에 비해서도 비교적 낮은 독성결과를 보였다. 또한 오존 파괴지수(0.002~0.03)나 지구 온난화 계수(0.0001)가 다른 유기용제류에 비해 매우 낮아 환경보호 측면에서 매우 효과적이며, 난연성과 휘발성, 세정력등 용제나 세정제로서 갖추어야 할 우수한 물리화학적 특성을 갖고 있다는 점에서 본 1-BP의 독성연구 결과는 매우 흥미로운 결과로 보여지며 향후 새로운 대체 세정제로서의 사용에 대한 충분한 안전성 검토를 위해 앞으로 사람에 대한 임상적 소견과, 동물실험에서도 장기독성인 만성독성 및 발암성시험과, 신경독성, 차세대 번식독성, 최기형성시험 등도 검토되어야 할 것이다.

V. 결 론

S.D rat를 이용 1-bromopropane을 시험물질로 하여 4시간 전신평로에 의한 급성흡입독성과, 1일 6시간, 주 5일, 8주간의 흡입에 의한 아급성 흡입독성 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 4시간 전신평로에 의한 급성흡입시험에서는 실험동물에 특이한 임상적 및 병리 조직학적 이상소견

은 관찰되지 않았으며 50% 농도(LC₅₀)는 14,374 ppm(95% 신뢰한계: 13,624~15,596 ppm)으로 산출되었다.

2. 8주간의 흡입에 의한 각 시험군의 사료섭취량은 대조군과 비교시 유의한 증감 현상은 나타나지 않았으나 체중은 고농도군인 1,800 ppm군에서 수컷은 폭로 시작일로부터 5주(39일) 경과시 체중의 감소($p < 0.05$)를 보였고, 암컷은 4주(27일) 경과시 체중의 감소($0.01 < p < 0.05$) 현상이 관찰되었다.

3. 부검시 육안관찰 결과 대조군과 비교하여 폭로군의 영양상태, 피모, 피부, 점막의 변화와 색소침착, 황달, 부종, 출혈, 궤양 등의 증상이나 기형, 유착 현상과 복수나 흉수의 저류 등 특이한 병변은 관찰되지 않았다.

4. 폭로된 rat의 각 장기별 상대중량 비교시 수컷의 경우, 간장과 뇌의 무게가 농도 의존적 증가 양상을 나타내었으며 1,800 ppm군에서 부신($p < 0.05$)과 정소($p < 0.01$)에서 경미한 무게증가 경향을 나타내었으나 폭로농도에 의한 상관관계를 보여 주지는 않았고, 암컷의 경우는 1,800 ppm군에서 간장($p < 0.001$), 신장($p < 0.01$)의 무게 증가를 보였으며, 난소도 유의한 경향($p < 0.01$)을 보였다.

5. 뇨 및 혈액과 혈액생화학적 검사결과 정상적 범주내의 수치를 보였으며, 암·수 모두에서 간장의 central vein 주위 hepatocytes에서 cytoplasmic vacuolation이 일부 확인되었고, 신장의 경우 tubular casts가 보이는 nephropathy가 일부에서 경미하게 나타났으나 이는 시험물질의 농도 의존적 현상으로 판단되지 않았으며, proximal tubular cells의 brush와 glomerulus에서도 1-BP에 의한 농도 의존적 영향을 받은 병변은 보이지 않았다. 또한 정소위축과 같은 생식독성과 조혈기관의 장애 증상은 보이지 않았으며, 폐장, 간장, 신장, 비장, 췌장, 정소, 난소 등의 조직병리검사에서도 1-BP에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

REFERENCES

노동부 고시 제97-65호 : 화학물질 및 물리적인자의 노출기준, 1998.

이귀영, 이종순 : 임상병리과일, 의학문화사, 1993;71-878.

이영순 : 실험동물의학, 1991;508-512.

환경부 : 유해화학물질관리 종합계획, 1996.

환경처 : 유독물 분류기준, 1994.

한국화학연구소 : 기존화학물질의 안전성평가 계획수립, 1997.

화학연구소 안전성센터 : Solvent 5200 혼합용매의 랫트에 있어서의 급성경구독성시험, 1995.

前島一淑 他 : 新實驗動物學, 朝倉書店, 1986;190-191.

谷本義文 他 : Biological reference data book on experimental animals, soft science, 1989; 96-217.

日本化學工業日報社, 1995.

加藤桂一 他 : アスファルト抽出及び機械部品洗淨職場における 1-ブロモプロパン暴露, 日本産業衛生學雜誌, 1997; 第39卷: S328.

竹内康浩 他 : 2-ブロモプロパンの生殖毒性和1-ブロモプロパンの 神経毒性, 日本産業衛生學雜誌, 1997; 第39卷: A135.

ALBEMARLE Co. USA, MSDS of 1-bromopropane, 1996.

Blake, DV and Mergner, GW : Toxicol. Appl. Pharmacol., 1974; 30: 396.

Chemical Week, The Chemical Week Buyers', 1996.

Clayton GD and Clayton FE(eds.) : Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Volume 2A, 2B, 2C, Toxicology. 3rd ed. New York, John Wiley Sons, 1981-1982.

Environmental Chemicals Data and Information Network(ECDIN), 1996.

Gary AB, Scot LE, Michael RE, Charles AM Jr., and Willam FM : Pathology of the Fisher Rat. Academic press, New York, 1990.

Ichihara G, Aseda, N, Kumazawa T, Tagawa Y, Kamijima M, Yu X, Kondo H, Nakajima T, Yu IJ, Moon YH, Hisanaga N, and Takeuchi Y : Testicular toxicity of 2-bromopropane. J. Occup. Health. 1996;38: 205-206.

International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC), Databank, 1997.

Irish DD : Aliphatic Halogenated Hydrocarbons in Industrial Hygiene and Toxicology, vol.2. ed., by Patty, F. A., Interscience, New York, 1962;1249.

Kim HY, Chung YH, Yi GH, Kim JG. and Yu IJ : LC50 of 2-bromopropane, Industrial Health. 1996; 34: 403-407.

Kim YH et al. : Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. Scand J Work Environ Health, 1996;22:387-91.

Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Chung YH, et al. :

Effects of 2-bromopropane on the female reproductive function in Sprague-Dawley rats, *Ind Health*, 1997;35.

Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer, 1987.

Moon CS et al. : Diffusive sampling and urinalysis for 2-bromopropane exposure monitoring, *Japan Society for Industrial Hygiene Health*, 1996;K17.

Morrison RT and Boyd RN : *Organic Chemistry*, Third edition. Allyn and Bacon Inc., 1977.

OECD : OECD guide lines testing of chemicals. 제일 법규출판사, 1981.

Park JS et al. : An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea : Epidemiological survey. *J. Occup. Health*, 1997;39: 138-143.

Paulet, G et al. : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1975;34: 197.

Rao KS, Burek FJ, John JA et al. : Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in male rabbits, *Fundam Appl Toxicol*, 1982.

Rao KS, Burek FJ, John JA, Schwetz BA, and Bell TJ : Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in the F344 rat. *Toxicol Appl*

pharmacol, 1981.

Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), National Institute for Occupational Safety and Health(NIOSH), RTECS number TX4111000, 1995.

Sax NI : *Dangerous Properties of Industrial Materials*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1968; 923.

Shirasu Y et al. : *Environmental Toxicology: Method and Safety Evaluation*, 1975.

Tachizawa H et al : *Mol Pharmacol* 22 (3): 745, 1982.

Yu JJ, Chung YH, Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Kim HY, Lee SJ, and Moon YH, Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1997;23:281-8.

Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer, 1985.

Whorton MD and Foliant De : Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive effects of dibromochloropropane(DBCP), *Mutat Res*, 1983.

Wyrobek AJ et al : Human sperm morphology testing, Description of a reliable method and its statistical power in Bandbury Report 13, Indicators of Genotoxic Exposure. Cold Spring Harbor Laboratories, 1982;527-541.