

Rats를 이용한 Iso-butylalcohol의 아만성 흡입독성 연구

한국산업안전공단 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터,

충남대학교 수의과대학*, 한국화학연구소 안전성연구센터**

김현영[†] · 윤호인* · 이성배 · 장범수* · 정재황 · 임철홍 · 정용현

한정희 · 전윤석 · 장동혁 · 하창수** · 김종춘** · 이용묵

-Abstract-

Study on Inhalation Toxicity of Iso-butylalcohol Using SD Rats

Hyeon Yeong Kim[†] · Hyo In Yun* · Sung Bae Lee · Beom Su Chang* · Jae Hwang Jeong,
Cheol Hong Lim, Yong Hyun Chung · Jeong Hee Han · Yoon Seok Zeon · Dong Hyuk Jang,
Chang Soo Ha** · Jong Chun Kim** · Yong Mook Lee

Industrial Chemicals Research Center, Industrial Safety and Health Research Institute,

Korea Industrial Safety Corporation

*Department of Veterinary Medicine, Chung Nam University**

*Safety Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology***

The purpose of this study was to investigate the toxic effects of iso-butylalcohol on Sprague-Dawley (SD) rats which were treated 0, 333, 1,000 and 3,000 ppm for 6 hours a day, 5 days a week for 13 weeks by inhalation.

Iso-butylalcohol did not induce any abnormal change in the viewpoint of clinical signs, feed consumption, ophthalmic test, urinalysis, hematology and blood biochemistry during and at the termination of the inhalation toxicity test. We did not find any abnormal findings in the gross and microscopic observations due to the inhalation of

iso-butylalcohol. There was no alteration in relative organ weight owing to the inhalation of the iso-butylalcohol.

In conclusion, concentration was 3,000 ppm in rats under the inhalation of 6 hours a day, 5 days a week for 13 weeks. Iso-butylalcohol did not show any change in the clinical signs, feed consumption, ophthalmic test, urinalysis, hematology and blood biochemistry, together with no alteration in the gross and pathological findings.

Key Words : Inhalation Toxicity, Iso-butylalcohol

[†] 교신저자 : 대전시 유성구 문지동 104-8 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 책임연구원
(Tel) 042-863-8183, (Fax) 042-863-8361, (E-mail) k89135@mail.kisco.or.kr

I . Path, 1968., Kerns et al., 1983., Kats Guest, 1994., RTECS, 1997., ECDIN, 1997.)

(Marhold, 1986., 産業中毒辭典, 1994).

가 (, 1997)

, n- hexane, 가 가 (Bilzer et al., 1990)

가

trichloroethylene . 1 6 5 13

가 CFC HCFC (OECD, 1981) IBA

가

MSDS .

(, 1998).

가

II.

가 .

Iso- butylalcohol (IBA) isobutanol, 2- methyl- 1. 1- propanol , C4H9OH

CAS NO. 78- 83- 1 가

, 74.14, - 108℃, iso- butylalcohol (IBA)

107℃, 27.8℃, 12.2 mmHg (25℃), 1 (Test No. dj80218M)

0.806 (15℃) 가 Hepa filter

, , , 5 (SPF) SpragueDawley

(Budavari, (SD) rats ()

1989., IARC, 1985., David, 1995., 化學商品, 1996). barrier system 1

, 171.23±

, 가 , 4.83 g .

가 (化學工業 , Table 1

1986) . 10 , IBA

. , IBA 288 0 ppm, , ,

(, 1997) 333 ppm, 1,000 ppm, 3,000 ppm

가 , IBA 1 6 ,

(化學商品, 1996). IBA 5 , 13 .

(Roe

Table 1. Experimental design for the 13-week inhalation toxicity of iso-butylalcohol in rats

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N
Iso-butylalcohol	Group 0 (Control)	0	M	10
			F	10
	Group 1 (Low)	333	M	10
			F	10
	Group 2 (Medium)	1,000	M	10
			F	10
	Group 3 (High)	3,000	M	10
			F	10

M; Male, F; Female

4. Monitoring

(Model No. ICS-20RG, Sibata Co., Ltd., Japan) 30 monitoring 가
G.C. (Model No. GCS-14PFFS, Shimadzu Co., Ltd., Japan) 15 monitoring

5. Monitoring

Table 2
207.77±2.62 ℓ/min
1,000 ℓ (1 m³)
12.14~12.78 가
23.63±0.94℃, 59.15±0.87%,
- 10.09±0.20 mmH2O

Table 2. Concentration of iso-butylalcohol by exposure groups

Groups	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean ± SD
Control	-	-	-	-
Group 1	333	338.6	329.8	333.1± 1.99
Group 2	1,000	1,058.2	989.1	1,008.5± 11.36
Group 3	3,000	3,209.6	2,905.3	3,005.7± 36.12

3.
1 m³ (Model No. SIS- 20RG, Sibata Co., Ltd., Japan)
가
(Model No. VG- 4R, Sibata Co., Ltd., Japan)

6. 흡입 챔버내 시험물질 폭로농도 Monitoring

폭로 중 각 투여군의 흡입 챔버내 폭로농도의 최고치와 최저치 및 총 평균을 Table 3에 표시하였다. 측정된 결과는 설정치의 $\pm 1.0\%$ 이내로 시험물질 농도가 실험동물에 폭로되었음을 알 수 있었다.

Table 3. Food consumption in male and female rats after inhalation of iso-butylalcohol during the experiment

Unit : g/day/rat

Sex	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Male	22.1 \pm 1.85	21.7 \pm 1.87	21.9 \pm 2.05	21.7 \pm 2.20
Female	15.4 \pm 1.65	14.9 \pm 1.87	15.4 \pm 1.76	14.9 \pm 1.68

7. 아만성 흡입독성 시험

1) 임상증상

검역 및 순화기간은 매일 1회 이상, 폭로기간은 폭로개시 전 시험물질에 의한 영향이나 일반 질병 등에 의한 동물의 사망유무와 실험동물의 외관, 피부 변화, 운동성, 호흡상태 등의 이상유무를 관찰하였다.

2) 체중측정

동물입수 및 순화 기간 종료 후 군 분리시에 체중을 측정하고 폭로기간 중에는 주 1회 모든 동물에 대해 체중을 측정하였다.

3) 사료 섭취량 측정

시험물질 폭로기간 중 주 1회 모든 동물에 대해 1일간의 사료 공급량과 잔량을 측정하여 그 차이에 의해 사료 섭취량 (g/rat/day)을 산출하였다.

4) 안검사

시험물질 폭로 최종 주에 1회 육안적으로 안검사를 실시하고, 폭로 종료 1일전, slit lamp (SL-5, Kowa, Japan)를 이용 외안을 검사하였으며, 안저 카

메라 (RC-2, Kowa, Japan)를 이용해 내안 및 안저부의 이상유무를 관찰하였다.

5) 뇨검사

시험물질 폭로 종료 후 부검 전일과 부검 직전에 모든 동물에 대해 뇨시험지 (Cambur-9, Boehringer Mannheim, Germany)를 이용하여 pH, ketone, 단백질, HB, WBC, nitrite, urobilinogen, 빌리루빈, 잠혈 및 요당 등을 검사하였다.

6) 혈액학 및 혈액 생화학적 검사

실험동물에 대해 시험물질 폭로 종료 하루 전 절식시켰으며, 부검시 후대정맥에서 혈액을 채취하여 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균 적혈구 용적 (mean corpuscular volume, MCV), 혈소판, 평균 혈소판용적 (mean platelet volume, MPV), 임프구, 중정도 백혈구 (MID, mid range population in leucocyte), 과립구 등을 혈구 자동측정기인 Sereno System 9118 (Sereno Co., Ltd., U.S.A.)를 이용하여 측정하였다. 혈액 생화학치는 아스파테이트 아미노트랜스페라제 (aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노트랜스페라제 (alanine aminotransferase, ALT), 알칼라인 포스파타제 (alkaline phosphatase, ALP), 글루코스, 알부민, 요소질소, 단백질, 트리 글리세라이드, 유산 탈수소효소 등을 대상으로 자동 혈액 생화학 분석기인 550 Express (Ciba Corning Co., U.S.A.)를 이용하여 분석하였다.

7) 병리학적검사

시험물질 폭로 종료 후 대조군과 폭로군의 모든 동물 (암·수 각 40 마리)을 에테르 마취하에서 채혈 후 육안적으로 흉선, 부신, 정소 (난소), 심장, 폐, 신장, 비장, 간장, 갑상선, 뇌, 뇌하수체, 안구, 피부 등의 장기를 검사하였다.

그 후 흉선, 부신, 정소 (난소), 심장, 폐, 신장, 비장, 간장, 뇌, 뇌하수체 등을 적출하여 중량을 측정하고 이를 체중 100 g을 기준으로 한 상대중량으로 표

시하였으며, 대조군과 폭로군의 중량을 비교 분석하여 장기중량에 미친 영향을 판단하였다.

또한, 정소 (난소), 비장, 췌장, 신장, 부신, 간, 폐, 흉선, 심장, 기관, 식도, 갑상선, 뇌, 뇌하수체, 안구, 유선, 피부 등의 병리조직 검사를 실시하였다. 정소는 Boulin액에, 안구는 Davidoson액에 고정하였고, 나머지 장기는 10% 중성 포르말린액에 고정한 후, 일상적인 조직표본 과정을 거쳐 H&E 염색하여 광학현미경을 통하여 검정하였다.

8) 자료의 통계학적 해석

체중, 사료 섭취량, 혈액학적검사, 혈액 생화학적 검사, 장기중량 등에 미치는 시험물질의 영향에 대한 통계학적 분석은 Student의 t-test를 이용하여 유의 수준 0.05에서 양측검정을 실시하였다.

III. 실험 결과

1. 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로 기간 중 동물의 사망례는 없었으며 시험물질에 기인된 행동학적 변화, 피부, 운동성 등의 특이한 임상증상도 관찰되지 않았다.

2. 동물의 체중변화

폭로기간 중 동물의 폭로일정별 일일 체중 변화량은 Fig. 1, 2와 같이 나타났다. 폭로 기간 중 대조군 및 폭로군 모두 시간이 경과함에 따라 체중이 증가되었는데, 암·수 모든 폭로군의 체중은 동일시점의 대조군에 비하여 유의성 있는 변화를 나타내지 않았으며, 시험물질 폭로군 간에도 체중 변화의 유의한 차이는 없었다.

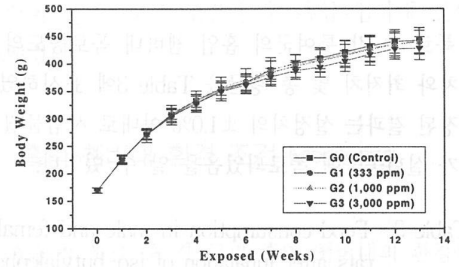


Fig. 1. Body weight changes in male rats during a 13-week period of the iso-butylalcohol inhalation.

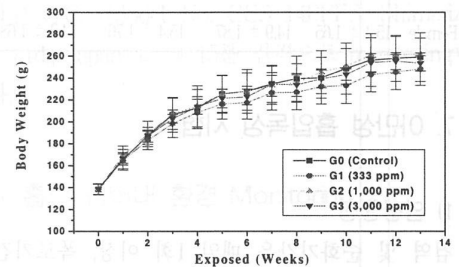


Fig. 2. Body weight changes in female rats during a 13-week period of the iso-butylalcohol inhalation.

3. 사료 섭취량

시험물질 폭로군별 동물 1마리당 사료 섭취량 (g)의 총 평균을 Table 4에 요약하였다. 대조군을 기준으로 폭로군에서의 사료 섭취량은 다소 감소하는 경향을 나타내었으나 용량 상관성이 없었으며 통계학적 유의차는 인정되지 않았다.

4. 안검사

시험물질 폭로 최종 주에 육안적으로 실험동물의 각막, 홍채, 수정체, 결막 등을 관찰하였으나 이상을 나타낸 동물은 없었다. 정밀 안검사를 실시하기 위하여 산동제 (Homatropine)를 점적한 후 slit lamp

Table 4. Urinary analysis in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Sex		Male/Female			
Dose (ppm)		0	333	1,000	3,000
1) Leucocyte	0	1/6	3/7	2/5	3/4
	1	4/3	4/2	2/2	4/5
	2	5/1	3/1	6/1	3/1
	3	0/0	0/0	0/0	0/0
2) Nitrite	0	10/10	10/9	10/8	8/10
	1	0/0	0/1	0/0	2/0
3) pH	1	0/3	1/1	2/1	2/3
	2	7/5	6/8	4/6	4/6
	3	3/2	3/1	4/1	4/1
4) Protein	0	5/8	6/9	5/8	6/9
	1	5/2	4/1	5/0	4/0
	2	0/0	0/0	0/0	0/1
	3	0/0	0/0	0/0	0/0
5) Glucose	0	10/10	10/10	10/8	10/10
	1	0/0	0/0	0/0	0/0
	2	0/0	0/0	0/0	0/0
	3	0/0	0/0	0/0	0/0
6) Ketone	0	7/5	5/4	4/7	5/6
	1	3/5	5/6	6/1	5/4
	2	0/0	0/0	0/0	0/0
	3	0/0	0/0	0/0	0/0
7) Urobilinogen	0	10/10	10/10	10/8	10/10
	1	0/0	0/0	0/0	0/0
	2	0/0	0/0	0/0	0/0
	3	0/0	0/0	0/0	0/0
8) Bilirubin	0	10/10	10/10	10/8	10/10
	1	0/0	0/0	0/0	0/0
	2	0/0	0/0	0/0	0/0
	3	0/0	0/0	0/0	0/0
9) Occult blood	0	10/10	7/10	10/7	10/10
	1	0/0	2/0	0/0	0/0
	2	0/0	1/0	0/1	0/0
	3	0/0	0/0	0/0	0/0

1) 0: negative
1: 10-25 leuco./ μl
2: 75 leuco./ μl
3: 500 leuco./ μl

2) 0: negative
1: positive

3) 1: pH 7
2: pH 8
3: pH 9

4) 0: negative
1: 30 mg/d ℓ
2: 100 mg/d ℓ
3: 500 mg/d ℓ

5) 0: normal
1: 50 mg/d ℓ
2: 100 mg/d ℓ
3: 300 mg/d ℓ
4: 1000 mg/d ℓ

6) 0: negative
1: +
2: ++
3: +++

7) 0: normal
1: 1 mg/d ℓ
2: 4 mg/d ℓ
3: 8 mg/d ℓ
4: 12 mg/d ℓ

8) 0: negative
1: +
2: ++
3: +++

9) 0: negative
1: 5-10 erythrocytes/ μl
2: 50 erythrocytes/ μl
3: 250 erythrocytes/ μl

Table 5. Hematological results in male and female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Sex	Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Male	WBC	9.2±1.4	8.5±1.5	8.7±0.8	8.4±1.5
	RBC	6.9±0.2	7.0±0.2	6.8±0.2	7.0±0.2
	HGB	15.8±0.5	16.1±0.4	15.7±0.3	16.1±0.3
	HCT	36.7±1.3	38.8±0.9*	36.2±1.0	38.8±1.2*
	MCV	52.8±1.2	55.6±1.5*	53.4±1.5	54.9±1.1*
	PLT	0.9±0.1	0.7±0.1*	0.8±0.1	0.7±0.1*
	MPV	20.8±0.8	19.9±0.3*	20.5±0.8	18.3±5.0
	LYM	92.6±2.4	87.6±1.7*	88.3±6.0	90.9±2.5
	GRAN	3.5±1.4	6.2±0.8*	5.5±3.1	4.6±1.5
Female	MID	3.9±1.1	6.2±0.9*	6.3±3.0	4.5±1.1
	WBC	4.4±1.0	4.9±1.4	5.6±0.7*	6.3±1.2*
	RBC	6.1±0.4	6.3±0.3	6.3±0.4	6.7±0.6*
	HGB	15.1±0.9	15.4±1.0	15.6±0.7	16.3±0.6*
	HCT	33.5±2.9	34.5±2.5	35.6±2.7	38.0±1.2*
	MCV	54.7±1.5	55.1±1.8	56.3±1.4	56.9±1.6*
	PLT	0.7±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1
	MPV	20.9±1.7	20.6±1.8	20.8±2.1	19.1±0.6*
	LYM	84.2±5.6	83.0±7.0	85.0±3.8	86.4±2.3
	GRAN	8.2±3.3	9.4±4.0	7.7±2.3	7.0±1.1
	MID	7.6±2.4	7.7±3.0	7.3±1.7	6.6±1.4

All values are expressed as mean ± SD.

* Significantly different as compared with control by Student's t-test ($p<0.05$).

WBC, white blood cell count (103/mm³); RBC, red blood cell count (106/mm³); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (fl); PLT, platlet (103/mm³); MPV, mean platelet volume (fl); LYM, lymphocyte in leucocyte (%); MID, mid-range population leucocyte (%); GRAN, granulocyte in leucocyte (%).

(SL-5, KOWA, Japan)를 이용해 외안 검사를 하였으며 김안경을 이용한 안저 검사 등에서도 특이한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

5. 뇨검사

시험물질 폭로 최종주에 실시한 뇨검사 결과를 Table 5에 표시하였다. 뇨중 글루코스, 유로빌리노겐, 빌리루빈은 대조군 및 폭로군 모두에서 정상 또는 음성 반응을 보였다.

6. 혈액학 및 혈액 생화학적 검사

폭로 종료 하루 전 절식시킨 후 ethyl ether로 마

취시켜 채혈한 혈액에서 각종 혈액학적 파라메터를 측정하였으며 그 결과를 Table 6에 나타내었다. 수컷의 저 농도군 (333 ppm)이 대조군에 비하여 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 평균혈소판용적, 림프구, 과립구, 중정도 백혈구 등이 차이를 나타내었으며 ($p<0.05$), 고 농도군 (3,000 ppm)에서는 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 혈소판에서 유의차가 있었으나 ($p<0.05$), 중 농도군 (1,000 ppm)의 경우는 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았으며 농도 의존성도 없었다. 또한 유의차는 대부분 정상 파라메터 범위내의 수치로 나타나 혈액학적 이상 소견으로 판단되지는 않았다.

시험물질 폭로에 의한 혈액생화학적 파라메터에

Table 6. Serum biochemical values in male and female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Sex	Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Male	TP	9.6± 0.3	9.9± 0.2*	10.1± 0.3*	10.0± 0.2*
	BUN	10.9± 1.4	10.4± 0.7	11.2± 1.5	11.4± 1.5
	TG	32.1± 6.8	30.0± 10.4	27.9± 13.1	37.2± 14.6
	ALB	4.4± 0.2	4.5± 0.2	4.7± 0.1*	4.6± 0.2*
	GLU	268.7± 79.0	247.1± 46.0	240.1± 52.8	265.0± 26.3
	AST	93.7± 12.1	84.6± 8.9	89.7± 24.7	90.2± 16.0
	ALT	36.8± 4.8	31.3± 6.5*	35.1± 6.5	37.4± 6.9
	LDH	704.4±278.7	696.7±161.7	589.4±255.9	578.1±219.5
	ALP	92.7± 16.0	95.6± 10.8	100.1± 14.3	105.4± 13.9
Female	TP	9.7± 0.5	9.7± 0.3	9.8± 0.3	9.9± 0.3
	BUN	14.1± 2.0	14.0± 1.4	14.6± 0.8	13.5± 1.6
	TG	21.6± 10.8	23.0± 8.8	37.8± 38.1	24.7± 10.4
	ALB	4.2± 0.5	4.3± 0.3	4.3± 0.2	4.4± 0.3
	GLU	117.2± 29.1	97.1± 30.0	105.9± 28.6	109.7± 42.6
	AST	114.1± 22.3	108.2± 31.1	98.4± 38.4	115.7± 29.6
	ALT	38.0± 9.6	36.2± 4.3	47.1± 34.1	32.3± 9.8
	LDH	1225.0±319.5	1117.2±435.1	1205.1±533.8	1068.2±209.5
	ALP	86.4± 12.2	95.8± 16.2	93.8± 28.5	94.8± 18.6

All values are expressed as mean ± SD.

* Significantly different as compared with control by Student's t-test ($p<0.05$).

TP, total protein (g/dℓ); BUN, urea nitrogen in blood (mg/dℓ); TG, triglyceride (mg/dℓ); ALB, albumin (g/dℓ); GLU, glucose (mg/dℓ); AST, aspartate aminotransferase (IU/ℓ); ALT, alanine aminotransferase (IU/ℓ); LDH, lactate dehydrogenase (IU/ℓ); ALP, alkaline phosphatase (IU/ℓ).

미치는 영향을 Table 7에 나타내었다. 수컷의 시험 물질 폭로군에서 혈액 중 알부민과 단백질 총량이 대조군에 비하여 경미하게 증가하였다 ($p<0.05$). 수컷 저 농도군에서는 ALT가 감소하였으나 ($p<0.05$), 중 농도군과 고 농도군에서는 차이를 나타내지 않았으며 대조군과 비교하여 통계학적 유의차는 없었다.

7. 병리학적 검사

1) 부검소견

부검결과 실험 동물의 영양상태, 피모, 피부, 점막의 이상은 없었다. 또한, 색소침착, 황달, 부종, 출혈, 궤양, 유착, 복수 흉수 등도 관찰되지 않았으며 장기의 위축 또는 비대도 보이지 않았다.

2) 장기중량

부검 후 장기를 적출하여 무게를 측정하고 그 결과를 Table 8에 표시하였다. 수컷 저 농도군의 좌측 갑상선의 상대중량이 대조군에 비하여 증대되었으나 ($p<0.05$), 중 농도 및 고 농도군에서는 통계학적으로 유의한 차이는 나타내지 않았으며, 암컷의 경우는 시험물질에 의한 중량 변화를 보이지 않았다.

3) 병리조직학적 검사

부검 후 신장, 비장, 간, 폐, 심장, 뇌, 췌장, 흉선, 안구, 피부, 부신, 갑상선, 뇌하수체, 기관, 식도, 정소(난소), 유선을 채취하여 병리조직검사를 하였다. 그 결과 신장의 protein cast, 광물질 침착, 폐의 육아종성 염증 등이 대조군을 포함하여 폭로군의 일부에서 이상 소견이 발견되었으나, 농도 의존성은 없었다.

또한 대조군을 기준으로 폭로군에서 특이한 이상 소견은 관찰되지 않았으며 시험물질로 인한 병리조직학적 영향은 미치지 않은 것으로 판단되었다.

IV. 고 찰

Iso-butylalcohol (IBA)은 산업적으로 침지·세척제, 유기합성 용제, 도료 용제, 도료 제거제, 과실 에센스 제조, 향료 등의 용도로 다양하게 사용되고 있으며 96년말을 기준으로 국내에서의 화학물질 유통량 순위 288위에 위치하고 있는 주요 화학물질이다. 산업현장에서 세척제로 주로 사용되어 왔던 n-hexane, 신나, 및 trichloroethylene, trichloroethane, CFC, HCFC 등 여러 물질들의 인화성, 폭발성, 독성 및 지구 온난화 효과 등에 의해 대체 세척제의 개발이 추진되고 있지만 모두가 장·단점을 갖고 있다. IBA도 일부 세척제로 사용되고는 있으나 이에 앞서 독성에 대한 검토가 선행되어야 한다. 그러나 이에 대한 흡입독성 연구 (Gage, 1970., Kamal et al., 1998., Appleman et al., 1982) 등 유해성 연구(Boorman et al., 1990., Woutersen, 1984)는 극히 제한적이다. 지금까지 알려진 IBA의 독성자료로는 Smyth 등 (1954)이 급성독성 연구에서 rats에서의 급성 경구독성 (LD50)이 2,460 mg/kg으로 처음으로 보고하였으며, 그 후 rats의 복강투여에 의한 LD50는 720 mg/kg이었고 정맥투여는 340 mg/kg, mouse의 복강투여에 의한 LD50는 180 mg/kg, 정맥투여는 417 mg/kg으로 보고된 바 있다(ECDIN, 1997., RTECS, 1997). Schilling 등 (1997)은 rats에서 90일 경구독성 시험을 실시하였는데, 일반독성에 대한 자세한 정보를 제시하지 않으면서 NOAEL이 16,000 ppm일 것이라고 추정 보고한 바 있다. 한편, 임신 rats에서 IBA의 흡입독성시험을 실시한 Klimisch와 Hellwing (1995)는 임신 6-15일에 0.5, 2.5, 10 mg/L의 농도로 하루에 6 시간씩 노출시켜 임신 20일에 제왕 절개시켜 모체 및 태아에 미치는 영향을 관찰한 결과 태아 독성은 인정되지 않았고 높은 농도군의 모체에서 체

중증가 지연을 나타내었다고 한다. 토끼에 IBA를 20 mg 피부 도찰 하였을 때 중증도의 자극성이 나타났으며, 2 mg을 결막낭에 주입시킴에 의해 고도의 안구자극성이 발생되었음이 밝혀져 있다 (Marhold, 1986). 한편, E. coli를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 25,000 ppm을 투여하였을 경우 변이원성이 나타났으며 (Acta biol., 1996), rats에 9 g/kg를 피하주사하였을 때 위장관 및 간에 종양의 발생과, 29 g/kg를 경구투여 하였을 때 피부 및 사지 종양과 혈액암인 백혈병이 보고되어 있다 (Tumorigenic Effects, 1975).

IBA는 비등점 107 °C, 증기압 12.2 mmHg(25°C)로 쉽게 기화되어 근로자에게 노출될 수 있으며 그 색깔이 무색이기 때문에 감지가 어려워 노출이 증대될 수 있다. 특히 유기 용제의 특성상 피부 및 점막을 통한 흡수속도가 신속함 (김현영 등, 1996)을 고려할 때 IBA의 피부 및 점막 자극성의 가능성과 고농도 노출시 마취 작용을 가지고 있어서 신경독성이 나타날 수 있기 때문에 (Gibel et al., 1974., Klimisch와 Hellwing, 1995) 취급 현장에서 지속적으로 이 물질에 노출되는 근로자의 안전성을 확보하기 위하여 전신 폭로를 통한 유해성 평가의 필요성이 있어 왔다 (Schilling et al., 1997., 한국화학연구소, 1997).

본 연구에서는 실험동물의 사육 조건으로 온도 22 ±3°C, 상대습도 30~70%, 조명 150-200 룩스, 12시간 점등·12시간 소등, 공기 청정도 class 10,000 이하 (5 µm이하 입자가 1 l 당 350개 이하), 환기 횟수는 시간당 12-17회, 실험동물의 군별 조성은 대조군과, 시험물질 투여군인 저·중·고농도의 3단계로 구성하였다. 폭로농도는 문헌조사와 예비실험을 통해 고농도는 3,000 ppm, 공비 3을 적용하여 중농도의 경우 1,000 ppm, 저농도의 경우 333 ppm으로 설정하였으며, 이러한 수준의 농도는 일반적으로 사용하는 흡입독성 시험 농도 (200 ~ 1,000 ppm)에 비교할 때 높은 것으로 평가할 수 있다.

최고 3,000 ppm의 IBA를 13주간 노출시킨 결과 동물의 사망례와 특이적 임상증상의 이상은 나타나지 않았다. 폭로기간 중 암·수 동물의 1일 사료섭취

Table 7. Relative organ weight of male and female rats exposed to iso-butylalcohol by inhalation for 13 weeks

Sex	Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Male	Thymus	85.73± 13.96	90.01± 13.15	83.32± 12.15	99.94± 22.78
	Adrenal L	6.47± 0.61	7.01± 1.48	6.70± 0.88	6.81± 1.19
	Adrenal R	6.56± 0.77	6.60± 1.02	7.01± 0.93	6.88± 1.60
	Testis L	415.54± 35.21	414.61± 64.42	436.07± 29.43	436.47± 14.94
	Testis R	416.13± 32.62	415.95± 67.76	427.24± 25.82	434.28± 20.30
	Heart	307.27± 22.52	320.58± 17.31	310.29± 17.57	306.43± 15.68
	Thyroid L	2.48± 0.54	3.69± 1.86*	3.27± 1.21	2.96± 0.71
	Thyroid R	2.65± 0.96	3.62± 1.90	3.45± 1.11	2.82± 0.60
	Kidney L	323.21± 26.66	325.34± 23.96	321.95± 20.88	323.62± 15.99
	Kidney R	315.11± 24.63	323.54± 29.25	320.48± 26.19	329.49± 19.51
	Spleen	170.15± 49.89	175.05± 21.25	171.37± 16.64	176.10± 15.89
	Liver	2591.95±149.53	2556.50±108.90	2574.07± 97.86	2554.00±135.18
	Lung	425.43± 24.75	450.86±103.31	438.15± 34.10	434.12± 32.24
	Brain	433.07± 23.34	438.33± 24.97	436.83± 16.84	445.19± 15.14
Female	Hypophysis	3.01± 1.25	3.96± 1.44	3.62± 1.01	2.95± 1.05
	Thymus	111.91± 47.57	102.48± 12.16	94.84± 12.52	115.37± 20.38
	Adrenal L	13.63± 1.87	14.46± 3.22	14.52± 2.46	14.67± 2.99
	Adrenal R	12.53± 3.50	14.60± 3.61	14.25± 2.99	14.27± 1.82
	Ovary L	17.71± 3.59	19.60± 4.30	20.80± 4.35	22.96± 5.50
	Ovary R	17.30± 4.14	18.53± 6.86	18.75± 2.80	20.63± 5.44
	Heart	346.24± 25.92	342.95± 12.93	350.79± 23.78	364.80± 74.52
	Thyroid L	2.89± 1.09	3.79± 0.78	3.47± 0.99	3.71± 0.84
	Thyroid R	3.54± 0.86	3.85± 1.62	3.10± 0.63	4.09± 0.84
	Kidney L	318.73± 11.71	321.40± 20.98	323.58± 30.02	311.63± 17.62
	Kidney R	322.14± 18.85	332.17± 19.78	320.66± 21.88	323.42± 28.14
	Spleen	221.35± 31.42	216.18± 7.70	217.35± 13.65	222.58± 29.50
	Liver	2509.95±145.39	2491.03±170.16	2451.97±112.07	2496.60± 82.82
	Lung	526.83± 39.38	541.59± 39.60	558.80± 24.08	534.14± 35.50
	Brain	700.98± 66.98	709.13± 53.14	703.92± 92.49	678.48± 33.79
	Hypophysis	5.12± 1.54	4.93± 2.30	5.38± 1.30	6.45± 0.84

All values are expressed as mean ± SD.

량은 수컷 대조군이 22.12±1.85 g/일, 저 농도군은 21.65±1.87 g/일, 중 농도군은 21.86±2.05 g/일, 고 농도군은 21.65±2.20 g/일로서 차이를 나타내지는 않았다. 또한 암컷 대조군이 15.40±1.65 g/일, 저 농

도군 14.84±1.87 g/일, 중 농도군 15.38±1.76 g/일, 고 농도군 14.86±1.68 g/일로서 통계학적 차이를 나타내지 않았으므로 시험물질의 사료 섭취량에 대한 변화는 없었다. 수컷의 저 농도군 (333 ppm)이 대조

군에 비하여 헤마토크리트, 적혈구용적, 혈소판용적, 임파구, 과립구, 중정도 백혈구 등이 차이를 나타내었으며 ($p<0.05$) 고 농도군 (3,000 ppm)에서는 헤마토크리트, 적혈구용적, 혈소판에서 유의차가 인정되었으나 ($p<0.05$), 중 농도군의 경우 모든 혈액학적 파라메터가 대조군과 유의한 차이를 나타내지는 않았다. 통계학적으로 유의차를 나타낸 혈액학적 파라메터도 정상 범위(이창업, 1993)로 간주되거나 농도 의존성이 결여되었다. 혈액 생화학적 성적에서 폭로군 수컷의 일부 개체에서 알부민 및 총 단백질이 증가하였으나, 장기 손상의 예민한 지표로 이용되는 효소치의 변화는 인정되지 않았다. 장기의 상대중량은 수컷 저농도 폭로군의 좌측 갑상선에서만 대조군에 비하여 증대되었으나 ($p<0.05$), 중농도 및 고농도 폭로군에서 통계학적으로 이상을 나타내지 않았으며 그밖의 장기 및 암컷의 모든 장기에서의 상대중량은 대조군의 그것과 동등하였다. 병리조직학적 검사결과 시험물질 폭로에 따른 특징적인 장기의 변화는 관찰되지 않았다. 폐에서 육아종성 염증과 인지질증 그리고 신장의 protein cast는 대조군과 비교하여 정도의 차이는 인정되었지만 농도 의존성이 없는 (Boorman et al., 1990) 것으로 판명되었다. 기타 병변으로 신장의 광물질 침착, 간의 소육아종, 폐의 갈색색소 침착, 췌장의 위축, 뇌하수체, 정소 위축이 일부 관찰되었으나 발생빈도는 매우 미약하였으며 동물의 개체차 및 사육환경 또는 스트레스에 따른 비특이적 소견(Sinclair et al., 1990)으로 판단되었다.

본 연구결과 IBA의 흡입독성은 톨루엔, 크실렌 등의 일반 유기 용제류와 비교하여 낮은 독성의 경향을 보였다. 그러나 경구투여 자료이기는 하나 1975년도 Tumorigenic Effects 자료에 의하면 장기투여시 피부 및 사지 종양과 혈액암인 백혈병이 보고되어 있어 (Tumorigenic Effects, 1975) 향후 흡입경로에 의한 2년 만성 흡입독성 시험이나 발암성 시험을 통하여 이의 영향을 검토할 필요가 있는 물질로 판단되었다.

V. 결 론

Sprague-Dawley (SD) rats를 이용 Iso-butylalcohol (IBA)을 시험물질로 하여 1일 6시간, 주 5일, 13주간 의 0, 333, 1,000, 3,000 ppm으로 전신 폭로에 의한 흡입독성 연구 결과 실험동물에 있어 대조군을 기준하여 체중변화, 임상증상, 사료 섭취량, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 및 혈액 생화학적 영향은 나타나지 않았으며, 시험물질 투여 종료 후 동물을 부검하여 육안적 및 병리 조직학적 검사 결과 시험물질로 인한 특이한 병변은 관찰되지 않았다.

따라서 본 아만성 흡입독성 연구 결과를 통하여 1일 6시간, 주 5일, 13주간 SD rats의 노출에 있어 Iso-buthylalcohol의 영향농도는 3,000 ppm이상으로 평가되었다.

REFERENCES

- 김현영, 유일재, 정용현, 문영환: 유기용제의 피부 흡수속도 연구, 한국산업위생학회지 1997; 7(2): 279-288.
- 김현영, 정재황, 정용현, 이용목, 서길수: Rat를 이용 1-Bromopropane의 급성 및 아급성 흡입독성 연구. 한국산업위생학회지 1998; 8(2): 272-288.
- 이창업: 수의 독성학, 서울대학교 출판부, 1993; 429-432.
- 한국화학연구소: 기존 화학물질의 안전성 평가계획 수립, 1997.
- 工業化學化學工學 데이터북, 형제사, 1986, 54-55
- 工業化學化學工學 데이터북, 형제사, 1986, 59-66
- 日本化學工學日報社 化學商品, 化學工學日報社 化學工業日報社, 1996; 361-362
- 産業中毒便覽, 醫齒藥出版株式會社, 1994; 734-737
- Appleman LM, RA Woutersen and VJ Freron: Inhalation toxicity of acetaldehyde in rat: acute and subacute studies Toxicology 1982; 23: 293-307.
- Bilzer N, P Schmutte, M Jehs and BM Penner: Sprague-Dawley (SD) rats를 이용 Iso-butylalcohol (IBA)을 시험물질로 하여 1일 6시간, 주 5일, 13주간 의 0, 333, 1,000, 3,000 ppm으로 전신 폭로에 의한 흡입독성 연구 결과 실험동물에 있어 대조군을 기준하여 체중변화, 임상증상, 사료 섭취량, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 및 혈액 생화학적 영향은 나타나지 않았으며, 시험물질 투여 종료 후 동물을 부검하여 육안적 및 병리 조직학적 검사 결과 시험물질로 인한 특이한 병변은 관찰되지 않았다.

Kinetics of aliphatic alcohols (methanol, propanol-1 and isobutanol) in the presence of alcohol in the human body *Blutalkohol* 1990; 27 (6): 385-409.

Boorman GA, KT Morgan and LC Urial :Nose, larynx and trachea. In *Pathology of the Fischer rat. reference and atlas* Edited by Boorman, GA, Montgomery, Jr., CA and MacKenzie, WF: Academic press, San Diego., 1990; 315-337.

Budavari S:Merck Index, 11th ed., Merck, Company, Rahway, NJ, 1989; 811.

David RL: Handbook of CHEMISTRY and PHYSICS, 1995.

Environmental Chemicals Data and Information Network(ECDIN), 1997.

Gage JC: Experimental inhalation toxicity In *Methods in Toxicology*, Edited by Paget, GE, Nankodo Co. Ltd., Tokyo, 1970.

Gibel W, KH Lohs, GP Wildner and T Schramm: Experimental studies on the carcinogenic effect of higher alcohols using 3-methyl-1-butanol, 1-propanol and 2-methyl-1-propanol as examples. *Z Exp Chir* 1974; 7(4): 235-239.

Hilscher H, E Geissler, K Lohs and W Gibel: Untersuchungen zur Toxizität und Mutagenität einzelner Fuselöl-Komponenten an E coli *Acta biol med germ* 1969; 23: 834-852.

International Agency for Reseach on Cancer (IARC): IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. *Allyl Compounds, Aldehyde, 62*, IARC, Lyon, France, 1985.

Kamal M, K Abdo, Joseph Haseaman and Nyska Abraham. Isobutyraldehyde administered by inhalation (Whole body exposure) for up to thirteen weeks or two years was a respiratory track toxicant but was not carcinogenic in F344/N rats and B6C3F1 mice *Toxicological sciences* 1998;

42 (2): 136-151.

Kats GV and D Guest : Aliphatic carboxylic acids. In *Party's Industrial Hygiene and Toxicology*, Edited by Clayton GD and Clayton FE 4th, Wiley, New York, 1994; 2, 3523.

Kerns WD, KL Pavkov, DJ Donofrio, EJ Gralla and JA Swenberg : Cacinogenecity of formaldehtde in rats and mice after long term inhalation exposure. *Cancer Res* 1983; 43: 4382-4392.

Klimisch HJ and J Hellwing : Studies on the prenatal toxicity of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats and rabbits following inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol* 1995; 27(1): 77-89.

Marhold J: Standard Draize Test (skin), Prehles *Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky*, Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986; 1986-, 194.

OECD: OECD guidelinges for testing of chemicals, 1981.

Roe FJC and FC: Path Inhalation tests. In *Modern Trends in Toxicology*, Edited by Boyland E and Goulding R, Butterword London, 1968.

NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), 1997

Teichmaun B, and G Krug : Spektrophotometrische Untersuchungen an Aflatoxin B, and Aflatoxin G., *Arch Geschwulstforsch*, 1975;45(1):25-33.

Schilling K, M Kayser, K Deckardt, K Kuttler and HJ Klimisch : Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16(12): 722-726.

Sinclair J, L Lambrecht and EL Smith : Hepatic alcohol dehydrogenase activity in chick hepatocytes towards the major alcohols present in commercial alcoholic beverages; Comparison with activities in rat and human liver *Comp Biochem Physiol* 1990; 96(4): 677-682.

Teichmann B and G Krug: Spektrophotometrische Untersuchungen zu Aflatoxin B₁ und Aflatoxin G₁, Arch Geschwulstforsch 1975;45(1):25-33

Gibel W, K Lohs, and GP Wildner: Tumorigenic Effects Archiv für Geschwulstforschung 1975;45:19.

Woutersen RA, LM Appleman, VJ Feron and CA van der Heijden: Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats II, Carcinogenicity study: Interim results after 15 months Toxicology 1984; 31: 123-132.