

랫드를 이용한 Methyl Acrylate의 아급성(13주) 흡입독성 연구 Subacute(13-week) Inhalation Toxicity Study of Methyl Acrylate in Rats

한정희* · 박상용 · 강민구 · 정용현 · 양정선

Jeong Hee Han* · Sang Yong Park · Min Gu Kang · Yong Hyun Chung · Jung Sun Yang

산업안전보건연구원 화학물질센터

Chemical Safety and Health Research Center, Occupational Safety and Health Research Institute

ABSTRACT

Objectives: This study was designed to provide the information regarding chemicals classification and health hazard by evaluating the toxicological effect through repeated inhalation exposure of methyl acrylate(MA) in Sprague-Dawley(SD) rat for 13 weeks.

Methods: According to the notification with Ministry of Labor(No. 2009-68) and OECD Test Guideline 413, the rats were exposed to MA at concentration of 0, 56, 168, 280 ppm via whole body inhalation for 6 hours per day, 5 days per week, for 13 weeks. All animals were observed for mortality, morbidity and the change of body weight and food consumption were determined during the exposure period. Necropsy finding, organ weight, hematology, clinical biochemistry and histopathological examination following exposure were also performed.

Results: There were no death and abnormal clinical signs relate to exposure MA. However, At 160 ppm and 280 ppm exposure groups, body weight and food consumption showed statistically significant decrease and histopathological changes in lung, trachea, nasal cavity, larynx were observed.

Conclusions: MA was mainly affected respiratory tract. It is consequently provided to be classified as category 2(0.2 mg/L/6h < category 2 ≤ 1.0 mg/L/6h) for specific target organ toxicity following repeated exposure according to Standard for Classification and Labeling of Chemical Substance and Material Safety Data Sheet. The NOAEL(no observable adverse effect level) of MA was also determined to be lower than 56 ppm.

Key words : MA, inhalation toxicity, rat, GHS, NOAEL

I. 서 론

Methyl acrylate(MA, CAS No. : 96-33-3)는 표면 코팅제(라텍스 마감, 바닥 마감, 섬유가공, 피혁가공), 아크릴 섬유(카펫, 의류, 담요, 커튼), 플라스틱(의료용, 치과용), 도료, 접착제, 세제, 밀폐제 등의 용도에 많이 사용되고 있다(Ralph, 2005).

MA는 흡입 및 피부 접촉시 자극, 구역, 구토, 호흡곤란, 두통, 졸음, 현기증, 폐울혈, 경련을 일으킬 수 있고, 피부의 알레르기 반응, 최루, 후두염, 위통, 변색을 일

으킬 수 있다. 또한, 섭취시 자극, 최루를 일으킬 수 있고 안자극 및 알레르기 반응도 일으킬 수 있다. 급성흡입독성의 치사농도 LC₅₀은 1,200 ppm(4시간, 랫드)으로 나타나 있으며, 급성경구독성은 LD₅₀ 277 mg/kg(랫드), 급성경피독성은 LD₅₀ 1,250 mg/kg(랫드)이다. 피부부식성, 자극성, 과민성 물질이며, 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 Group 3으로 구분하고 있으며, 미국산업위생전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)에서는 A4로 규정하고 발암성은 없는 것

*Corresponding author: Jeong Hee Han, 대전 유성구 엑스포로 339번길 30 산업안전보건연구원 화학물질센터 Tel: 042-869-0346, Fax: 042-863-9001, E-mail: hanjh@kosha.net, Received: 2012. 10. 26., Revised: 2012. 12. 05., Accepted: 2012. 12. 05.

으로 보고하였다. 1회 노출에 의한 특정 표적장기 독성 영향은 사람에서 혼수나 경련, 눈, 기도, 피부 자극을 일으킬 수 있으며, 실험동물을 이용한 반복노출시 인후 표피의 위축, 중증기저세포 증식 을 수반한 원주 세포층의 누락, 신장의 상대중량 증가, 신장 질환의 증가가 보고되고 있다. MA의 노출기준은 미국 ACGIH에서는 2 ppm, NIOSH와 OSHA에서는 10 ppm으로 설정하고 있으며, 고용노동부의 산업안전보건법에서는 2 ppm으로 규정하고 있다(안전보건공단, 2010; ACGIH, 2001; IARC, 1986).

2006년 환경부 화학물질 국내 유통량 조사결과에 의하면 MA의 생산량은 연간 23,300톤, 수출량은 11,421톤, 사용량은 13,953톤으로 사용량이 많고 건강장해 발생의 우려가 높은 물질로 관리되고 있다. 본 연구에서는 우수실험실기준(Good Laboratory Practice; GLP)에 따른 실험동물을 이용한 MA의 13주 아급성흡입독성 연구를 통하여 화학물질의 유해성 분류와 인체 독성 예측을 위한 신뢰성 있는 정보를 제공하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험재료

1) 시험물질

시험물질인 MA(순도: 99.9%, 롯데번호: 29696TM)는 Sigma-Aldrich사(USA)로부터 구입하여 가스크로마토그래프(GC, FID type, Hewlett packard 6890 plus, USA)를 이용하여 동일성을 검증하였으며 시험기간 중에도 챔버내 농도 모니터링을 통하여 지속적으로 안정성을 확인하였다. 시험물질에 대한 대조물질은 공조기에 설치된 HEPA필터(high efficiency particulate air filter; HEPA filter)로 정화된 청정공기를 공급하였다.

2) 시험동물

시험동물은 기초자료가 풍부하여 독성시험에 많이 사용되는 Sprague-Dawley(SD)계통의 랫드를 선택하였으며, SLC 사(Japan)에서 생산한 특정병원체무재(specific pathogen free, SPF) 랫드(6주령, 체중 : 120~220 g)를 암·수 각각 40마리씩 입수하여 사용하였다.

2. 시험방법

시험방법은 고용노동부고시 제2008-11 “산업화학물질의 유해·위험성 시험등에 관한 기준”(2008) 과 OECD Test Guideline 413 “Subchronic inhalation toxicity: 90-day study”(2009) 시험법을 기준으로 실시하였다.

1) 시험동물의 사육

동물은 5연식 철망케이지(W750 mm × L220 mm × H180 mm)에 각각 수용하고 군별로 4대의 흡입챔버(내부용적 : 1.00 m³, SIS-20RG, SIBATA Co., Japan)에 암·수 10마리씩 나누어 배치하였다. 그리고, 멸균사료(Labdiet 5053, PMI, USA)와 음용수여과기(WFU-25, SIBATA Co., Japan)를 이용하여 여과 및 자외선 살균한 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 챔버내의 환경은 챔버내 부착된 센서와 환경제어장치(ICS-20RG, SIBATA Co., Japan)를 이용하여 온도 22 ± 3°C, 상대습도 50 ± 20%, 환기회수 12~15회/시간(전환기방식), 명암주기 조명 12시간(08:00~20:00), 조도 150~300 Lux가 되도록 조절하였고, 30분 간격으로 측정하였다.

2) 시험물질의 노출

시험물질은 산업현장에서 근로자들의 주요 노출경로인 호흡기 또는 피부를 통한 체내 흡수를 고려하여 전신 흡입노출을 선택하였으며, 1일 6시간, 주 5일, 13주간 반복노출하였다. 노출농도는 화학물질의 분류·표시 및 물질안전보건자료에 관한 기준의 특정표적장기 독성 반복노출 구분 $2(0.2 < C < 1.0 \text{ mg/L/6h/day} : 56 \text{ ppm})$ 에 따라 대조군은 0 ppm, 저농도 노출군은 56 ppm으로 정하고, 급성흡입독성시험의 자료와 3개월 흡입독성시험에 관한 참고문헌(Rohm & Haas Co., 1985)의 최대내성농도 135 ppm을 참고하여 최고 농도를 280 ppm으로 결정하였으며, 그 중간 농도를 168 ppm으로 설정하였다. 시험물질 노출은 가스발생기(VG-4R, SIBATA Co., Japan)를 이용하여 시험물질을 온도와 압력 및 공기주입을 통한 버블링(bubbling)으로 기화시키고 청정공기와 혼합하여 농도를 조절한 후 흡입챔버내에 공급하였다. 시험물질의 농도는 자동 sampling 장치가 부착된 GC(GCS-14PFFS, SHIMADZU Co., Japan)를 이용하여 노출기간 중 15분 간격으로 1회씩 모니터링하였다. 모니터링을 위한 GC의 보정은 RI-GAS사(Korea)에 제조한 표준 가스 214 ppm, 1,007 ppm, 2,008 ppm 그리고 6,049 ppm을 구입하여 사용하였다.

3) 관찰 및 검사항목

(1) 임상증상, 체중 및 사료섭취량 측정

검역 및 순화기간에는 매일 모든 동물의 일반증상에 대하여 관찰하였으며, 노출기간 중에는 노출시작 전과 노출종료 후에 생사의 유무, 외관, 운동성, 출혈, 호흡

이상 등 임상증상의 변화를 관찰하였다. 체중은 입수와 군 분리시에 측정하였고 시험물질 노출개시일 및 노출 시작 7일 이후에는 주 1회 측정하였다. 사료섭취량은 주 1회 측정하였으며, 측정일에 정량을 급여하고 다음 날 남은 양을 측정하여 개체별 일일 사료섭취량(g/rat/day)을 계산하였다.

(2) 안검사

시험물질 노출 종료 1주일 전 대조군을 포함한 모든 노출군 암·수 각각 5마리에 대하여 안구의 시진 및 촉진검사를 실시하였고, 안저카메라(GENESIS K9L22, Kowa, Japan)를 이용하여 안와주위, 안검, 눈의 각 부속기관들의 형태학적 변화관찰과 생리학적 기능검사를 실시하였다.

(3) 혈액검사

시험물질 노출 완료 후 하루 동안 절식시킨 실험동물을 이소플루란(isoflurane, Ilsung Pharm., Korea)으로 마취한 후 복대동맥(abdominal artery)에서 채혈하여 EDTA 채혈관(EDTA 3K, Beckton Dickinson, USA), 3.2% sodium citrate 채혈관(9NC sodium citrate, Beckton Dickinson, USA), 항응고제가 처리되지 않은 채혈관에 각각 나누어 검사하였다.

EDTA 항응고제로 처리한 혈액은 자동혈액분석기(Advia 120E, Bayer, USA)를 사용하여 백혈구수(white blood cell count; WBC), 호중구(neutrophil), 임파구(lymphocyte), 단핵구(monocyte), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil), 적혈구수(red blood cell count), 혈액소농도(hemoglobin concentration), 적혈구용적율(hematocrit), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume; MCV), 평균혈색소량(mean corpuscular hemoglobin; MCH), 평균혈색소농도(mean corpuscular Hb concentration; MCHC), 적혈구분포대(red cell distribution width; RDW), 혈액소분포대(Hb conc. distribution width; HDW), 혈소판수(platelet), 평균혈소판용적(mean platelet volume; MPV), 망상적혈구수(reticulocyte)를 분석하였다.

또한, 혈액응고능 검사를 위한 sodium citrate로 처리한 혈액은 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 수집한 혈장을 혈액응고검사기(ACL 7000, WERFEN MEDICAL IL, USA)를 사용하여 프로트롬빈시간(prothrombin time; PT) 및 부분활성트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time; APTT)를 초(sec)단위로 측정하였다.

항응고제를 처리하지 않은 혈액은 실온에서 일정시

간 정치 후 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 얻은 혈청을 자동혈액생화학분석기(HITACHI 7060, HITACHI Co., Japan)와 전해질분석기(EasyLyte, WERFEN MEDICAL IL, USA)를 사용하여 AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), CPK(creatine phosphokinase), γ -GT(γ -glutamyl transferase), 포도당(glucose), 총콜레스테롤(total cholesterol), 총단백질(total protein), 알부민(albumin), 총빌리루빈(total bilirubin), 중성지질(triglyceride), A/G ratio(albumin/globulin ratio), 요소질소(blood urea nitrogen, BUN), creatinine, 무기인(inorganic phosphorus; IP), 칼슘(Ca^{2+}), 나트륨(Na^{+}), 칼륨(K^{+}), 염소(Cl^{-}) 항목을 측정하였다.

(4) 부검 및 장기중량 측정

부검을 통하여 체표, 피하, 두부, 흉강 및 복강 등 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰한 후 적출하였다. 뇌, 흉선, 폐, 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 고환/난소 등은 장기중량을 측정하였다. 적출한 장기는 10% 중성완충 포르말린용액에 고정하였으며 고환 및 부고환은 Bouin 고정액, 안구는 Davison 고정액에 각각 고정하였다.

(5) 조직병리학적 검사

대조군과 고농도인 280 ppm 노출군의 모든 동물 및 56 ppm 및 168 ppm 노출군에서 이상소견이 관찰된 장기에 대하여 조직병리학적 검사를 실시하였다. 고정이 완료된 장기는 지정된 방법에 따라 일정 부위를 사정하였으며, 특히 호흡기계통은 흡입독성 시험의 평가에 필요한 사정방법을 반영하여 표본을 제작하였다(Jones 등, 1996; Kittel 등, 2004). 비강은 탈회 후, 앞니를 제거하고 바로 뒤쪽 부위(posterior part of upper incisors)를 사정하고(앞부분, level I), 다음으로 절치유두(incisive papilla) 부위에서 사정하였으며(중간부분, level II), 마지막으로 첫째 어금니(first molar teeth) 주변 부위를 사정하였다(뒷부분, level III). 후두는 복측오목(ventral pouch) 및 피열연골(arytenoid cartilage)에 있는 점막면이 주로 관찰될 수 있도록 가로로 후두의 중간앞쪽부위를 사정하였다. 폐는 각 엽의 소견을 모두 관찰할 수 있도록 각 부분을 따로 절취하여 총 5 개 절편을 제작하였다. 각 조직은 일반적인 조직전처리 방법에 따라 파라핀 포매하고 약 4 μm 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin(헤마톡실린-에오진; H&E) 염색을 실시한 후, 광학현미경(BX41TF, Olympus, Japan)으로 검경하였다.

조직병리슬라이드의 검경에 사용한 진단용어는 미국 독성병리학회에서 출판한 Standardized System for Nomenclature and Diagnostic Criteria - Guides for Toxicologic Pathology를 주로 참고하였고, 그 밖의 병리관련 서적도 참고하여 판정하였다(Boorman 등, 1990; Covance, 2001; Greaves 2007; 강정부 등, 2000; 강진석 등, 2001).

(6) 자료분석

통계학적 분석은 일반적으로 많이 사용하고 있는 통계프로그램인 SPSS(ver. 19.0) 및 Sigmapstat(ver. 2.03)을 이용하여 실시하였다. 모든 결과는 평균±표준편차로 결과를 표시하였으며, 등분산 검정은 Levene's test로 하고 Duncan's test와 Dunnett's t-test로 사후 분석하였다. 시험군간의 차이는 체중, 사료섭취량, 장기중량, 운동능 검사, 혈액검사 자료는 일원배치분산분석방법(one-way ANOVA)으로 그 유의성을 평가하였으며, 노검사, 안검사, 일반증상, 부검소견 및 병리조직학적 소견 자료는 척도변환을 한 후 Kruskal-wallis test를 실시하였다.

III. 결 과

1. 흡입챔버내 환경 및 노출농도 모니터링

시험물질 노출기간 중 흡입챔버내 온도는 24.7~25.2°C, 상대습도 45.6~53.7%, 압력 -101.1~96.6 mmH₂O이었으며, 환기량은 209.7~211.9 L/min으로 흡입챔버 내 용적 1,000 L(1 m³)을 감안하면 시간당 환기 횟수가 12.6~12.7회였다. 각 노출군의 흡입챔버 내 시험물질 농도를 일일 평균치와 노출기간 중 총 평균농도를 Figure 1에 나타내었으며, 결과는 설정 농도에 근접하게 시험물질이 실험동물에 투여되었음을 나타내었다.

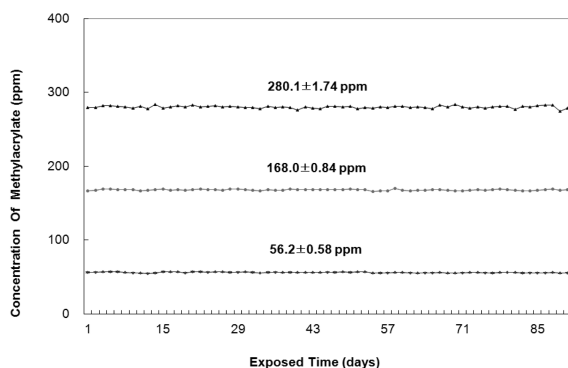


Figure 1. Changes of concentration in inhalation chamber during the experiment

2. 실험동물의 임상증상

시험물질 노출 기간중 안검사와과정에서 280 ppm 노출군의 수컷 한 마리가 압박에 의한 질식으로 사망하였으나, 그 외의 암·수 동물의 사망례는 없었고, 일반증상을 관찰한 결과 특별한 이상 소견을 발견할 수 없었다.

3. 체중 및 사료섭취량 변화

시험기간 중 암·수 동물의 체중을 측정한 결과 수컷은 대조군에 비하여 168 ppm 노출군에서는 6일차 이후에 고농군에서는 2일차 이후에 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 암컷은 대조군에 비하여 168 ppm 과 280 ppm 노출군에서 2일차 이후에 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$). 56 ppm 노출군에서는 암·수 모두 대조군과 차이를 보이지 않았다(Figure 2). 시험기간 중 사료섭취량은 암·수 모두 1주차 이후로 대조군에 비해 168 ppm과 280 ppm 노출군에서 유의한 감소를 보였으나($p < 0.05$), 56 ppm 노출군에서는 대조군과 차이를 보이지 않았다

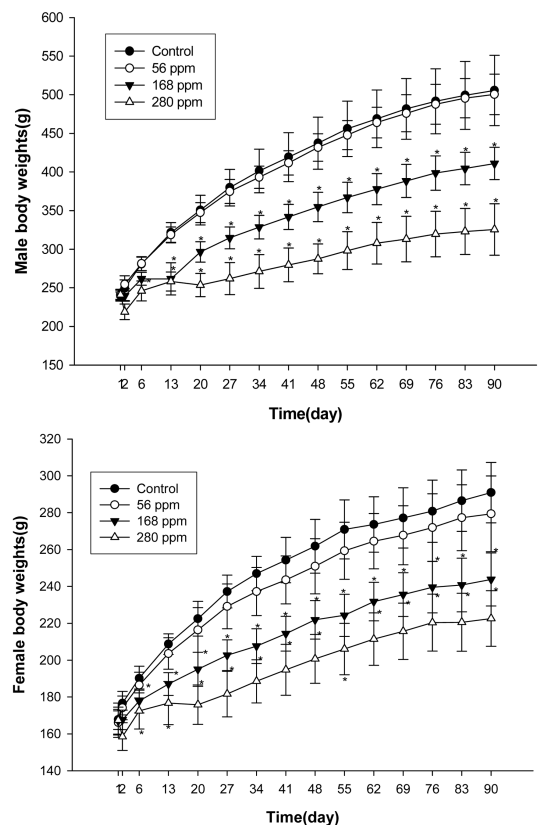


Figure 2. Changes of body weight in rats exposed to MA for 13 weeks

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

(Figure 3).

4. 안검사

노출 마지막 주에 대조군을 포함한 모든 노출군 암·

수 각각 5마리의 좌안, 우안을 각막검사기 및 안저카메라를 이용하여 비교관찰한 결과 암·수 동물에서 안 검사에서는 특이한 증상은 관찰되지 않았다.

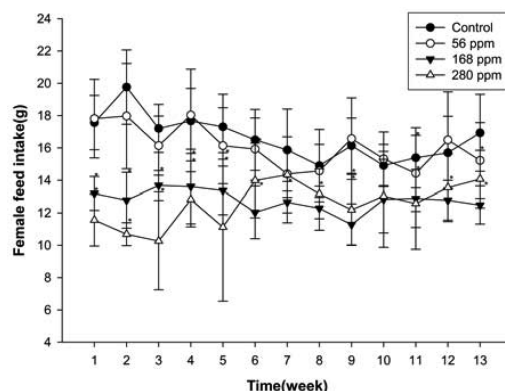
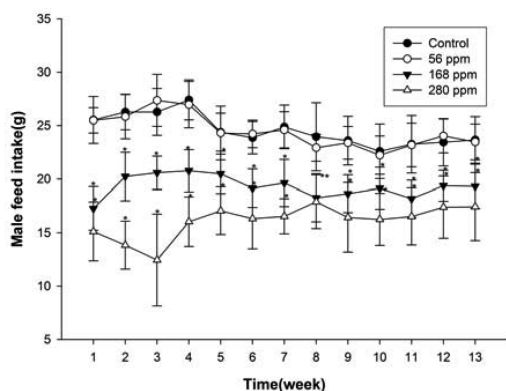


Figure 3. Daily mean food consumption of rats exposed to MA for 13 weeks
Significant differences as compared with control : * $p < 0.05$

Table 1. Hematological values of male rats exposed to MA for 13 weeks

Tests	Units	Groups			
		Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
WBC	$10^3/\mu\text{L}$	3.62 \pm 0.84	4.01 \pm 1.16	4.01 \pm 0.77	4.31 \pm 1.46
NE %	%	29.9 \pm 6.1	28.2 \pm 8.1	35.0 \pm 6.2	42.0 \pm 10.8*
LYM %	%	65.7 \pm 5.7	67.1 \pm 7.6	60.6 \pm 6.0	53.7 \pm 11.2*
MONO %	%	1.9 \pm 0.4	2.1 \pm 0.4	2.1 \pm 0.5	2.1 \pm 0.5
EOS %	%	1.9 \pm 0.7	1.8 \pm 0.5	1.8 \pm 0.7	1.2 \pm 0.3*
BASO %	%	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1
RBC	$10^6/\mu\text{L}$	9.38 \pm 0.26	9.32 \pm 0.48	9.50 \pm 0.35	9.79 \pm 0.46
HB	g/dL	15.0 \pm 0.5	15.0 \pm 0.6	15.4 \pm 0.4	16.3 \pm 0.7*
HCT	%	46.3 \pm 1.4	46.6 \pm 2.4	47.4 \pm 0.9	49.5 \pm 2.4*
MCV	fL	49.4 \pm 1.8	50.0 \pm 1.4	49.9 \pm 1.2	50.5 \pm 1.3
MCH	pg	16.0 \pm 0.5	16.1 \pm 0.5	16.3 \pm 0.7	16.6 \pm 0.4*
MCHC	g/dL	32.4 \pm 0.6	32.1 \pm 0.5	32.6 \pm 0.7*	32.9 \pm 0.4*
RDW	%	13.4 \pm 0.9	13.3 \pm 0.5	12.5 \pm 0.6*	11.8 \pm 0.6*
PLT	$10^3/\mu\text{L}$	1126 \pm 118	1090 \pm 89	1076 \pm 43	938 \pm 104*
MPV	fL	8.7 \pm 1.1	8.4 \pm 1.0	9.1 \pm 1.3	10.5 \pm 0.7*
PT	sec	14.8 \pm 0.4	14.7 \pm 0.6	14.9 \pm 0.4	15.9 \pm 0.7*
APTT	sec	19.3 \pm 1.2	19.3 \pm 1.0	19.3 \pm 0.8	19.6 \pm 0.7
N		10	10	10	9

All values are expressed as mean \pm SD.

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

WBC, white blood cell count; NE, neutrophil; LY, lymphocyte; MO, monocyte; EO, eosinophil; BA, basophil; RBC, red blood cell count; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet; MPV, Mean platelet volume; PT, prothrombin time; APTT, Activated Partial Thromboplastin Time

Table 2. Hematological values of female rats exposed to MA for 13 weeks

Tests	Units	Groups			
		Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
WBC	10 ³ /μL	3.80 ± 0.81	3.96 ± 0.96	3.57 ± 0.94	3.95 ± 0.92
NE %	%	20.4 ± 2.9	24.3 ± 8.6	22.2 ± 6.5	30.1 ± 8.7*
LY %	%	75.2 ± 3.9	69.5 ± 10.3	72.8 ± 6.8	65.2 ± 9.2*
MO %	%	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.7	1.6 ± 0.5	2.3 ± 0.6*
EO %	%	2.1 ± 0.5	3.5 ± 2.4*	2.9 ± 0.7	1.9 ± 0.5
BA %	%	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1
RBC	10 ⁶ /μL	8.66 ± 0.30	8.78 ± 0.33	8.74 ± 0.22	9.25 ± 0.36*
HB	g/dL	15.4 ± 0.4	15.7 ± 0.5	15.7 ± 0.4	16.4 ± 0.6*
HCT	%	45.9 ± 1.4	46.8 ± 1.3	46.6 ± 1.0	49.7 ± 2.1*
MCV	fL	53.0 ± 1.3	53.7 ± 0.8	53.4 ± 0.7	53.7 ± 0.8
MCH	pg	17.7 ± 0.5	18.0 ± 0.2	17.9 ± 0.4	17.8 ± 0.3
MCHC	g/dL	33.5 ± 0.4	33.5 ± 0.4	33.5 ± 0.5	33.1 ± 0.3
RDW	%	11.2 ± 0.4	11.1 ± 0.2	11.0 ± 0.4	11.2 ± 0.4
PLT	10 ³ /μL	1252 ± 154	1214 ± 256	1183 ± 134	1033 ± 138*
MPV	fL	10.9 ± 0.5	11.3 ± 1.1	10.9 ± 0.5*	11.4 ± 0.5*
PT	sec	14.7 ± 0.5	15.1 ± 0.5	15.6 ± 0.5*	15.8 ± 0.5*
APTT	sec	17.3 ± 0.7	18.9 ± 3.1	18.0 ± 0.8	17.3 ± 1.1
N		10	10	10	10

All values are expressed as mean ± SD.

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

WBC, white blood cell count; NE, neutrophil; LY, lymphocyte; MO, monocyte; EO; eosinophil; BA, basophil; RBC, red blood cell count; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platlet; MPV, Mean platelet volume; PT, prothrombin time; APTT, Activated Partial Thromboplastin Time

Table 3. Serum biochemical values of male rats exposed to MA for 13 weeks

Tests	Units	Groups			
		Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
TP	mg/dL	6600 ± 400	6700 ± 400	6500 ± 300	6100 ± 200*
ALB	mg/dL	2700 ± 100	2700 ± 100	2700 ± 100	2600 ± 100
BUN	mg/dL	12.9 ± 2.1	13.9 ± 1.5	13.5 ± 1.2	14.6 ± 2.1
CREA	mg/dL	0.6 ± 0.0	0.6 ± 0.0	0.6 ± 0.0	0.6 ± 0.1
TBIL	mg/dL	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01
ALT	IU/L	52 ± 14	49 ± 10	49 ± 18	46 ± 8
AST	IU/L	101 ± 28	95 ± 18	97 ± 28	93 ± 14
ALP	IU/L	441 ± 94	395 ± 73	397 ± 85	445 ± 84
GLU	mg/L	138 ± 13	142 ± 15	131 ± 9	131 ± 12
TCHO	mg/dL	75 ± 20	72 ± 16	65 ± 9	62 ± 13
TG	mg/dL	61 ± 16	67 ± 17	58 ± 17	41 ± 18*
CPK	IU/L	551 ± 311	456 ± 212	460 ± 164	398 ± 227
Ca ²⁺	mg/dL	9.9 ± 0.2	10.1 ± 0.2	9.8 ± 0.2	9.5 ± 0.3*
IP	mg/dL	5.7 ± 0.6	6.0 ± 0.7	6.0 ± 0.8	6.1 ± 0.8
Na ⁺	mmol/L	143.7 ± 1.0	143.6 ± 0.9	143.3 ± 0.8	142.6 ± 1.2*
K ⁺	mmol/L	4.70 ± 0.21	4.88 ± 0.27	4.70 ± 0.23	4.69 ± 0.31
Cl ⁻	mmol/L	108.2 ± 1.4	107.4 ± 1.0	108.1 ± 1.1	107.8 ± 2.5
N		10	10	10	9

All values are expressed as mean ± SD.

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

TP, total protein; ALB, albumin; BUN, urea nitrogen in blood; CREA, Creatinine; TBIL, total bilirubin; ALT, alanine amino-transferase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; GLU, glucose; TCHO, total cholesterol; TG, Triglyceride; CPK, Creatine phosphokinase; IP, Inorganic phosphorus.

5. 혈액 검사

혈액학 및 혈액응고능 측정결과 수컷 280 ppm 노출군의 호중구, hemoglobin, hematocrit, MCH, MPV, PT 수치가 증가하였고, 280 ppm 노출군의 임파구, 호산구, RDW, HDW, 망상적혈구, 혈소판이 감소하였다. 168 ppm 노출군의 RDW 역시 감소하였다. 암컷 280 ppm 노출군의 호중구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, PT 수치가 증가하였고, 임파구, 망상적혈구, 혈소판 수치가 감소하였다. 56 ppm 노출군 호산구 수치가 증가하였고, 168 ppm 노출군의 PT 수치가 증가하였다(Table 1, 2).

혈액생화학 및 전해질 검사 결과 수컷은 280 ppm 노출군의 총단백질, Triglyceride, Ca^{2+} , Na^+ 수치가 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 암컷은 280 ppm 노출군의 총단백질, 알부민, A/G ratio, 총빌리루빈, 총콜레스테롤, Ca^{2+} 수치가 감소하였고, 168 ppm 노출군의 총단백질, 알부민, 총빌리루빈, Ca^{2+} 수치가 감소하였으나 반면 280 ppm 노출군의 ALP 수치가 증가하였다(Table 3, 4).

6. 부검 및 장기중량 소견

부검시 모든 동물에서 특이한 육안소견은 관찰되지 않았으며 대조군과 비교했을 때 168 ppm과 280 ppm

노출군은 체중의 감소로 개체의 크기가 고르지 않았다. 수컷에서 168 ppm과 280 ppm 노출군의 간장, 비장, 우측 고환, 심장, 흉선의 절대장기중량이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 280 ppm 노출군의 좌우 신장의 절대장기중량이 유의하게 감소하였다. 이들 중량이 감소된 장기들의 상대장기중량을 확인한 결과 간은 유의성이 없었다. 좌우 신장은 168 ppm과 280 ppm 노출군에서 증가, 비장은 280 ppm 노출군에서 감소, 좌측 부신은 280 ppm 노출군에서 증가, 우측 부신은 168 ppm과 280 ppm 노출군에서 증가하였다. 또한, 168 ppm과 280 ppm 노출군에서 고환, 뇌의 무게가 증가하였으며, 280 ppm 노출군의 폐, 심장, 흉선의 중량도 증가하였다(Table 5). 절대장기중량이 감소된 장기중에 상대장기중량이 증가된 신장과 고환은 체중이 상당히 감소되어 상대장기중량은 반대로 증가된 결과라고 판단된다.

암컷에서는 168 ppm과 280 ppm 노출군의 간, 신장, 비장, 심장의 절대장기중량이 감소하였다. 또한, 280 ppm 노출군의 우측 난소 및 흉선의 절대장기중량이 감소하였고 168 ppm 노출군에서 폐의 절대장기중량이 감소하였다. 이들 장기들의 상대장기중량을 확인한 결과 168 ppm과 280 ppm 노출군의 신장, 부신, 뇌의 상대장기중

Table 4. Serum biochemical values of female rats exposed to MA for 13 weeks

Tests	Units	Groups							
		Control		56 ppm		168 ppm		280 ppm	
TP	mg/dL	7000	± 300	6900	± 200	6500	± 300*	6100	± 300*
ALB	mg/dL	3100	± 200	3000	± 100	2800	± 200*	2600	± 100*
BUN	mg/dL	15.6	± 2.3	19.2	± 3.4*	17.2	± 2.3	15.7	± 1.9
CREA	mg/dL	0.7	± 0.1	0.7	± 0.1	0.6	± 0.1	0.6	± 0.0
TBIL	mg/dL	0.07	± 0.03	0.06	± 0.01	0.05	± 0.01*	0.05	± 0.01*
ALT	IU/L	61	± 31	103	± 149	46	± 14	47	± 19
AST	IU/L	133	± 53	208	± 197	115	± 24	110	± 36
ALP	IU/L	213	± 67	233	± 43	245	± 78	296	± 70*
GLU	mg/L	219	± 275	122	± 11	127	± 15	114	± 11
TCHO	mg/dL	114	± 35	112	± 18	101	± 11	86	± 19*
TG	mg/dL	22	± 8	25	± 8	23	± 5	18	± 5
CPK	IU/L	551	± 251	707	± 336	609	± 326	412	± 162
Ca^{2+}	mg/dL	9.8	± 0.2	9.9	± 0.2	9.5	± 0.3*	9.2	± 0.4*
IP	mg/dL	5.1	± 0.5	5.0	± 0.5	4.8	± 0.8	5.5	± 0.5
Na^+	mmol/L	141.3	± 1.3	141.4	± 1.2	141.5	± 0.9	141.3	± 1.4
K^+	mmol/L	4.96	± 0.44	4.84	± 0.20	4.85	± 0.33	4.77	± 0.46
Cl^-	mmol/L	107.5	± 1.6	107.9	± 1.0	107.5	± 1.4	106.2	± 1.7
N		10		10		10		10	

All values are expressed as mean ± SD.

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

TP, total protein; ALB, albumin; BUN, urea nitrogen in blood; CREA, Creatinine; TBIL, total bilirubin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; GLU, glucose; TCHO, total cholesterol; TG, Triglyceride; CPK, Creatine phosphokinase; IP, Inorganic phosphorus.

Table 5. Relative organ weights of male rats exposed to MA for 13 weeks

Organ weights (%)	Groups			
	Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
Thymus	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01*
Heart	0.31 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.37 ± 0.03*
Adrenal gland L	0.0066 ± 0.0011	0.0066 ± 0.0013	0.0074 ± 0.0012	0.0101 ± 0.0020*
Adrenal gland R	0.0060 ± 0.0013	0.0059 ± 0.0007	0.0076 ± 0.0013*	0.0097 ± 0.0018*
Testis L	0.40 ± 0.04	0.40 ± 0.02	0.48 ± 0.04*	0.59 ± 0.04*
Testis R	0.40 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.46 ± 0.03*	0.59 ± 0.04*
Lung	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.01	0.36 ± 0.05	0.52 ± 0.09*
Kidney L	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.33 ± 0.02*	0.37 ± 0.02*
Kidney R	0.29 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.35 ± 0.02*	0.38 ± 0.03*
Spleen	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.03*
Liver	2.45 ± 0.14	2.43 ± 0.14	2.50 ± 0.14	2.45 ± 0.08
Brain	0.44 ± 0.04	0.45 ± 0.06	0.54 ± 0.03*	0.63 ± 0.08*
N	10	10	10	9

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control : * p < 0.05

Table 6. Absolute organ weights of female rats exposed to MA for 13 weeks

Organ weights (%)	Groups			
	Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
Thymus	0.27 ± 0.04	0.27 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.19 ± 0.06*
Heart	0.91 ± 0.06	0.89 ± 0.07	0.81 ± 0.05*	0.83 ± 0.07*
Adrenal gland L	0.034 ± 0.003	0.032 ± 0.004	0.035 ± 0.003	0.034 ± 0.006
Adrenal gland R	0.034 ± 0.006	0.034 ± 0.006	0.033 ± 0.003	0.032 ± 0.005
Testis L	0.039 ± 0.010	0.038 ± 0.005	0.033 ± 0.008	0.033 ± 0.010
Testis R	0.040 ± 0.005	0.040 ± 0.006	0.035 ± 0.006	0.029 ± 0.008*
Lung	1.13 ± 0.07	1.19 ± 0.14	0.96 ± 0.13*	1.17 ± 0.18
Kidney L	0.84 ± 0.06	0.80 ± 0.06	0.77 ± 0.03*	0.73 ± 0.07*
Kidney R	0.83 ± 0.06	0.82 ± 0.05	0.76 ± 0.05*	0.74 ± 0.07*
Spleen	0.48 ± 0.05	0.48 ± 0.06	0.40 ± 0.04*	0.37 ± 0.04*
Liver	6.29 ± 0.53	6.23 ± 0.54	5.24 ± 0.27*	4.94 ± 0.39*
Brain	1.94 ± 0.13	1.93 ± 0.12	1.93 ± 0.06	1.85 ± 0.06
N	10	10	10	10

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control : * p < 0.05

량이 증가하였고, 280 ppm 노출군의 폐와 심장의 상대 장기중량이 증가하였다(Table 6). 절대장기중량이 감소된 장기중에 상대장기중량이 증가된 신장, 폐, 심장은 동물의 체중이 상당히 감소되어 상대장기중량은 반대로 증가된 결과라고 판단된다.

7. 조직병리학적 검사

주요 조직 병리학적 소견은 Table 7와 Table 8에 요약하여 나타내었다. 암·수 280 ppm 노출군의 폐(lung)에서 대조군과 비교하여 유의하게 관찰된 주된 병변은 기관지 상피세포 증생(hyperplasia)과 세기관지 상피세포 증생이었으며(Figure 4), 수컷에서 중등도 화생(metaplasia)이 1례 관찰되었다. 수컷 280 ppm 노출군에서 종말 세기관지(terminal bronchiol)와 폐포관(alveolar ducts)

Table 7. Histopathological findings of male rats exposed to MA for 13 weeks

Organs	Histopathological findings	Groups			
		Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
Lung	Bronchus epithelium- hyperplasia				8 (89)
	Bronchiolar epithelium hyperplasia				5 (56)
	Subpleural cholesterol cleft granuloma				3 (33)
Trachea	Epithelial hyperplasia				9 (100)
	Squamous metaplasia				9 (100)
Nasal cavity	Airway-necrotic cellular debris				5 (56)
	Olfactory epithelium				
	- atrophy		4 (40)	10 (100)	8 (89)
	- nerve fiber atrophy		2 (20)	10 (100)	9 (100)
	- Bowman's gland atrophy		1 (10)	10 (100)	9 (100)
	- eosinophilic inclusion			9 (90)	
	- inflammation				9 (100)
	Respiratory epithelium				
	- hyperplasia				9 (100)
	- inflammation				9 (100)
	- eosinophilic inclusion			9 (90)	
	- squamous metaplasia				8 (89)
	Transitional epithelium				
	- squamous metaplasia			9 (90)	9 (100)
	- inflammation			9 (90)	9 (100)
	- hyperplasia		3 (30)	9 (90)	7 (78)
	Nasolacrimal duct-epithelial hyperplasia			9 (90)	9 (100)
Larynx	Epithelial hyperplasia				9 (100)
	Squamous metaplasia				8 (89)
N		10	10	10	9

Number of animals with the histopathological findings / Number of animals examined (%)

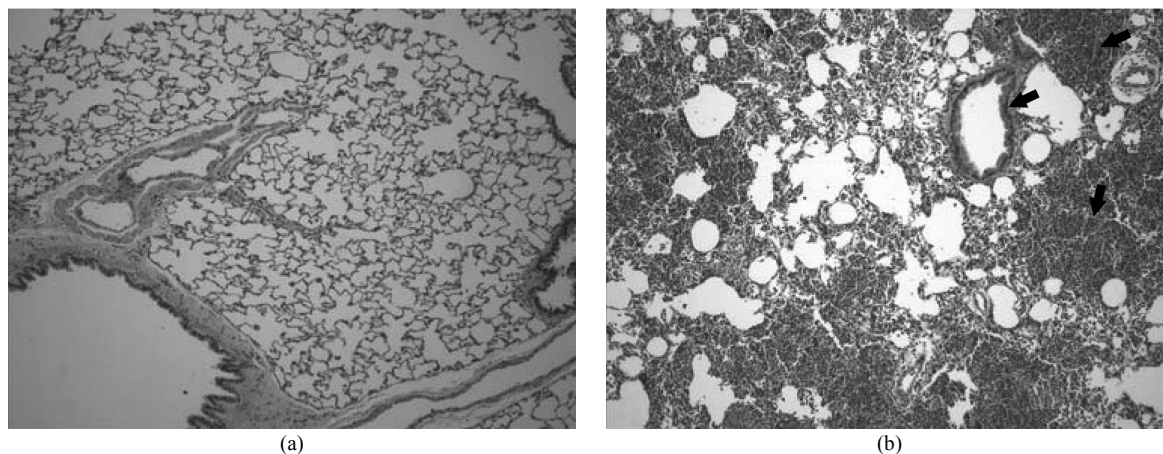
**Figure 4.** Bronchial and bronchiolar epithelial hyperplasia in the lung. A, control; B, 280 ppm exposure to MA(H&E stain, ×100).

Table 8. Histopathological findings of female rats exposed to MA for 13 weeks

Organs	Histopathological findings	Groups			
		Control	56 ppm	168 ppm	280 ppm
Lung	Bronchus epithelium-hyperplasia				5 (50)
	Bronchiolar epithelium-hyperplasia				3 (30)
Trachea	Epithelial hyperplasia				10 (100)
	Squamous metaplasia				10 (100)
Nasal cavity	Airway-necrotic cellular debris				4 (40)
	Olfactory epithelium				
	- atrophy			10 (100)	10 (100)
	- nerve fiber atrophy			10 (100)	10 (100)
	- Bowman's gland atrophy			10 (100)	10 (100)
	- inflammation				10 (100)
	Respiratory epithelium				
	- hyperplasia				10 (100)
	- eosinophilic inclusion			5 (50)	
	- squamous metaplasia				10 (100)
	Transitional epithelium				
	- squamous metaplasia				10 (100)
	- inflammation			1 (10)	9 (100)
	- hyperplasia			9 (90)	10 (100)
	Nasolacrimal duct-epithelial hyperplasia				10 (100)
Larynx	Epithelial hyperplasia				8 (80)
	Squamous metaplasia				10 (100)
N		10	10	10	10

Number of animals with the histopathological findings / Number of animals examined (%)

의 호중구침윤을 동반한 약한 괴사 1례, 암컷 280 ppm 노출군에서 대식구를 동반한 괴사 1례가 관찰되었다. 흉막하 cholesterol cleft granuloma가 수컷과 암컷 280 ppm 노출군에서 미약하게 관찰되었다. 수컷 56 ppm 노출군에서 폐포상피세포 증생이 미약하게 1례 관찰되었고, 수컷 168 ppm 노출군에서 폐포염이 미약하게 1례 관찰되었다. 암컷 56 ppm 노출군 폐에서 폐포염이 미약하게 1례 관찰되었다. 용량의존성 및 무영향량을 확인하기 위하여 168 ppm 노출군과 56 ppm 노출군을 추가로 제작하여 판독한 결과 폐의 경우 수컷 56 ppm 노출군 인두에서 상피세포 염증이 미약하게 1례 관찰되었다.

기관지(trachea)는 암·수 280 ppm 노출군에서 상피성 증생과 편평상피화생(squamous metaplasia)이 주로 미약한 정도에서 중등도까지 관찰되었고(Figure 5), 상피염증이 수컷 280 ppm 노출군에서 미약하게 1례 관찰되었다. 수컷 56 ppm 노출군에서 상피세포 염증이 미약하게 1례 관찰되었다. 암컷은 56 ppm 노출군에서 병

변이 관찰되지 않아 수컷이 병변이 더 심한 정도로 관찰되었다.

비강은 암·수 모두 280 ppm 노출군에서 기도의 피사성 세포잔해가 약하거나 미약하게 관찰되었고, 후각상피에서 심한 후각 상피 위축, 중등도부터 심한 정도까지의 신경섬유 위축, 중등도부터 심한 정도까지 보우만선(Bowman's gland) 위축, 미약한 정도부터 심한 정도까지 염증이 관찰되었다(Figure 6). 수컷 후각상피에서 중등도 염증 3례가 관찰되었다. 호흡상피에서는 수컷의 경우 전 개체가 중등도의 증생을 보였고, 암컷의 경우 약한 정도부터 중등도까지의 증생을 보였다. 280 ppm 노출군 수컷에서만 약한 정도의 염증이 관찰되었고, 편평상피화생은 수컷의 경우 주로 중등도의 등급을 보였고, 암컷의 경우 주로 약한 정도와 중등도의 병변을 보여주었다. 이행상피의 수컷 2개체에서 이행상피세포의 증생이 중등도로 2례 관찰되었고, 편평상피화생이 중등도로 관찰되었고, 염증도 미약한 정도부터 약한 정도까지 관찰되었으며, 증생이 중등도로 관

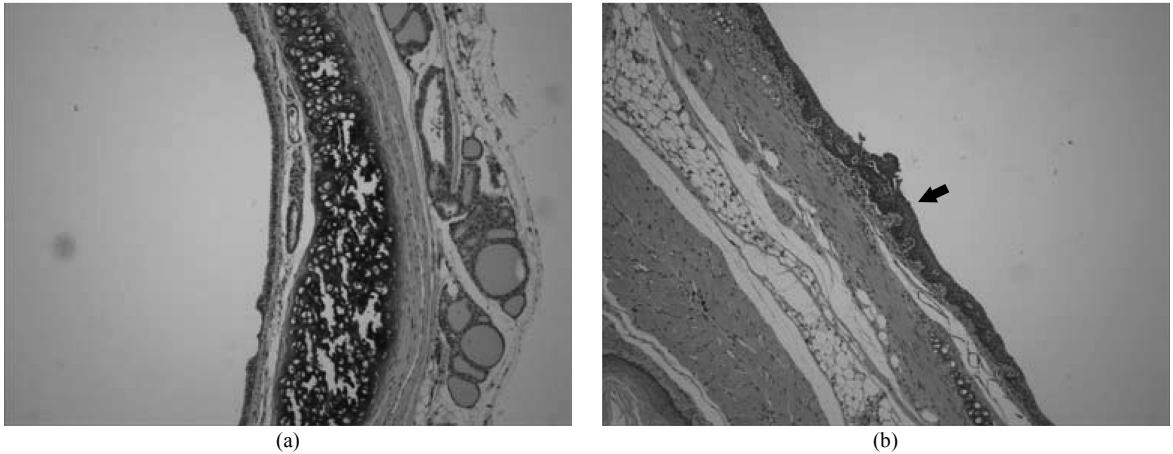


Figure 5. Epithelial hyperplasia and squamous metaplasia in the trachea. A, control; B, 280 ppm exposure to MA(H&E stain, $\times 100$).

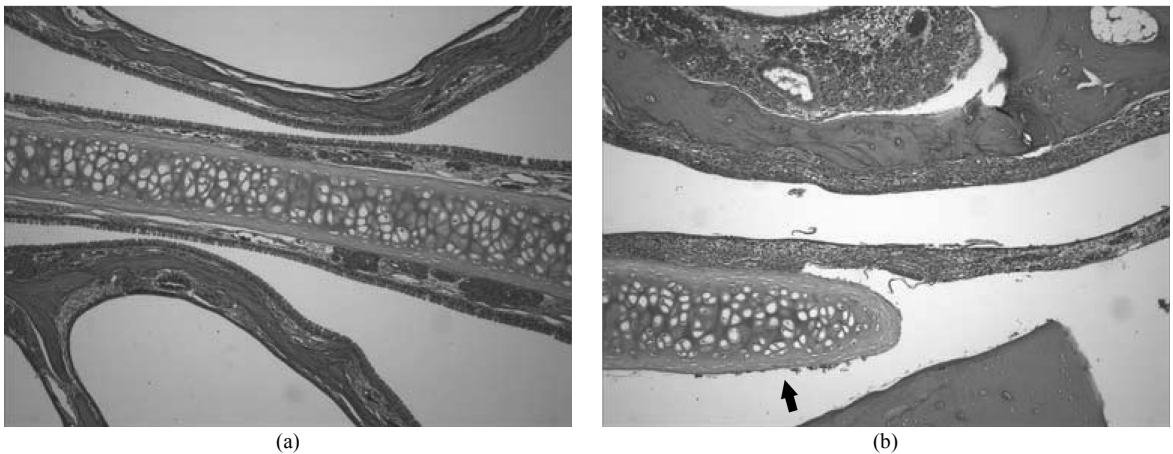


Figure 6. Airway necrotic cellular debris in the nasal cavity A, control; B, 280 ppm exposure to MA(H&E stain, $\times 100$).

찰되었다. 코눈물관(nasolacrimal duct) 상피의 증생이 미약한 정도부터 약한 정도까지 관찰되었다. 이들 비강의 병변들은 단면별로 차이는 있으나 수컷에서 더 강한 등급의 병변과 더 많은 빈도수로 관찰되었다.

용량의존성 및 무영향농도를 확인하기 위하여 56 ppm 노출군과 168 ppm 노출군의 비강을 추가로 제작하여 판독한 결과 후각상피는 수컷의 56 ppm 노출군에서 위축이 미약하거나 약하게 4레, 신경섬유 위축이 미약하게 2레, 보우만선 위축이 미약하게 1레 관찰되었다. 168 ppm 노출군에서는 후각상피의 위축이 중등도 3레, 심한정도 7레, 신경섬유 위축이 중등도 3레, 심한정도 7레, 보우만선 위축이 중등도 3레, 심한정도 7레 관찰되었고, 호산성 붕입체가 미약하게 8레, 약하게 1레 관찰되었다. 또한 수컷 56 ppm 노출군에서 양성변성이 미약하게 2레 관찰되었다. 암컷은 168 ppm 노출군에서만 병

변이 관찰되었고 위축이 중등도로 10레, 신경섬유 위축이 약하게 6레, 중등도 4레가 관찰되었고, 보우만선 위축이 약하게 10레 관찰되었다. 후각상피는 암컷보다 수컷에서 병변이 더 강하게 관찰되었다. 호흡상피는 수컷의 경우 56 ppm 노출군에서 양성변성이 미약하게 1레, 가성낭포가 미약하게 1레가 관찰되었고, 168 ppm 노출군에서 호산성 붕입체가 미약하게 8레, 약하게 1레 관찰되었고, 위축이 중등도로 1레 관찰되었다. 암컷의 경우 염증이 미약하게 1레, 호산성 붕입체가 미약하게 2레, 약하게 3레가 관찰되었고, goblet 세포의 증생이 중등도로 1레 관찰되었다. 이행상피는 수컷의 경우 56 ppm 노출군에서 증생이 3레, 168 ppm 노출군에서 편평상피 화생이 중등도로 9레, 염증이 미약하게 9레, 증생이 미약하게 1레, 중등도로 8레가 관찰되었다, 암컷의 경우 168 ppm 노출군에서만 염증이 미약하게 1레, 증생이

약하게 5례, 중등도로 4례가 관찰되었다. 코눈물관상 피는 수컷의 경우 168 ppm 노출군에서 증생이 미약하게 9례가 관찰되었고, 암컷의 경우 병변이 관찰되지 않았다.

그리고, 흉선의 위축(atrophy)이 미약하게 수컷에서 4례, 암컷에서 2례 관찰되었다. 인두는 280 ppm 노출군에서 상피세포증생과 편평상피화생이 주로 미약한 정도부터 약한 정도까지 관찰되었고 수컷에서는 중등도 병변도 1~2례 관찰되어 수컷에서 더 강한 병변이 관찰되었다. 비장은 수컷 280 ppm 노출군에서 백수의 cellularity가 약하게 감소된 병변이 1례 관찰되었다. 신장은 수컷에서 cortical tubular basophilia, 암컷에서 cortico-medullary mineralization이 관찰되었으나 대조군과 비교하여 빈도수나 병변의 강도 측면에서 차이가 없었다. 부신에서 수질공포형성(cortical vacuolation)이 일부 개체에서 미약하게 관찰되었으며, 안구에서는 바깥층 망막의 위축이 암·수 및 노출농도와 무관하게 골고루 관찰되었다(Table 7, 8). 간, 근육, 척수, 좌골신경, 갑상선, 부갑상선, 대뇌, 소뇌, 고환, 부고환, 피부, 췌장, 위, 대퇴골, 방광, 비장, 유선 등에서는 시험물질에 의한 소견이 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

MA는 주로 체내에 흡수되어 조직내 carboxylesterase에 의해 아크릴산(acrylic acid)과 메탄올(methanol)로 급속히 가수분해된다. 이 중 90% 이상은 72시간 이내 배출되는데 50%는 폐에서 CO₂를 통하여 배출되며, 40~50%는 신장에서 MA-glutathione 결합으로 빠져나간다. 피부흡수는 비교적 느리게 진행되어 아크릴산의 흡수와 함께 에스테르가 빠져나가 피부자극을 나타낸다고 한다(Ralph, 2005).

이전에 보고된 자료에 따르면 급성흡입독성시험에서는 1949년 Treon 등이 랫드에 7시간까지 노출한 결과 237 ppm에서 사망동물이 없었으며 578 ppm에서 사망동물이 발생하였는데, 고농도군에서 점막자극, 무기력(lethargy), 호흡곤란(dyspnea), 경련(convulsion) 증상과 조직소견 검사결과 폐의 울혈(congestion), 부종(edema)과 심근, 간, 신장의 퇴행성 변화가 관찰되었다. 한편, Oberly 등은 SD 랫드에 MA를 1일 4시간, 주 5일간 총 6회 노출한 결과 MA의 LC₅₀ 값을 1,350 ppm으로 결정하였으며, 눈, 코, 기관지에 자극성이 있는 물질로 노작성 호흡(labored breathing), 심폐허탈(cardiopulmonary collapse)을 동반하고 귀와 발이 창백해졌다고 하

였다(1985).

아급성흡입독성시험에서는 Oberly 등이 랫드를 이용하여 MA를 110 ppm의 농도로 일일 4시간, 주 5일간 32일 이상(총 128시간) 노출한 결과 대조군과 비교하여 체중, 장기무게, 혈액생화학, 육안대사소견이나 소장의 운동능 저하도 보이지 않았으며 어떠한 종양, 비정상도 보이지 않았다고 보고하였다(1985). 그리고, Rohm & Hass 사에서는 SD 랫드를 이용하여 3개월 흡입독성시험 수행결과 체중감소와 폐와 간의 무게 증가로 인한 최대내성농도를 135 ppm(519 mg/m³)로 평가하였다(1985).

만성독성시험에서는 MA를 0, 15, 45, 135 ppm의 농도로 일일 6시간, 주 5일간, 2년간 전신흡입노출한 결과 135 ppm 노출군에서 처음에 일시적으로 체중증가가 지연되다가 곧 정상으로 회복하였는데, 이는 시험물질의 자극성으로 인한 것으로 추정되었다. 시험전반에 걸쳐 농도의존적으로 신경상피세포(neurogenic epithelial cell)의 위축(atrophy)과 호흡기계와 후각상피세포(olfactory nasal epithelium)사이의 부위에서 예비세포(reserve cell) 증식(hyperplasia)이 관찰되었다. 암컷 랫드 45 ppm 노출군과 135 ppm 노출군에서 후각세포(olfactory cell)와 섬모세포(ciliated cell)가 소실되었고, 모든 노출군의 동물에서 각막의 혼탁(opacification)과 혈관화(vascularization)가 관찰되었다. 이러한 모든 변화는 MA의 자극성에 기인하는 것으로 생각되었다. 혈액학적 검사, 노검사, 육안 및 조직소견에서는 아무런 영향을 나타내지 않았으며, MA의 NOEL(no-observed effect level; 무영향농도)은 15 ppm(54 mg/m³)이하라고 평가하였다(Rohm & Haas Co., 1985; Reininghaus 등, 1991).

본 연구의 조직병리학적 검사 결과, 대조군과 비교하여 가장 현저한 변화를 보인 상피는 후각상피이었다. 후각상피, 후각점막하의 신경섬유와 보우만선은 위축되어 있었다. 호흡상피와 이행상피도 과형성되거나 편평상피로 화생되어 있었다. 후두 및 기관의 상피도 과형성되거나 편평상피로 화생되어 있었다. 이들 비강의 병변은 시험물질의 영향으로 인하여 상피세포가 괴사되어 방어하고 회복하는 과정에서 보이는 병변들이다. 또한 168 ppm, 280 ppm 노출군까지 농도의존적으로 병변이 관찰되어 시험물질의 영향임을 뒷받침하였다.

이런 과형성과 편평상피 화생은 폐의 기관지 및 세기관지에서도 관찰되었다. 이들 병변은 수컷에서 중등도까지의 강도를 보여 더 심한 병변을 보여주었다. 암·수 280 ppm 노출군의 기관지에서 상피성 증생과 편평

상피화생이 미약한 정도부터 중등도까지 관찰되었는데, 56 ppm과 168 ppm 노출군은 병변이 관찰되지 않았으며, 수컷의 병변이 더 강하게 관찰되었다. 인두는 280 ppm 노출군에서 상피세포증생과 편평상피화생이 주로 미약한 정도부터 약한 정도까지 관찰되었고 수컷에서는 중등도 병변도 1~2례 관찰되어 수컷에서 더 강한 병변이 관찰되었다. 호흡기 이외에서도 변화가 관찰되었는데, 흉선의 위축, 그리고 설하 타액선 선방크기의 감소 등이 관찰되었다. 이들 변화중 일부 변화는 56 ppm 노출군에서도 관찰되었다.

V. 결 론

랫드에 시험물질(MA)을 일일 6시간, 주 5일, 13주간 전신 반복 흡입노출한 결과 주로 폐, 기관지, 비강 등 주로 호흡기에 영향을 주는 물질로서 고용노동부 고시 제 2009-68호 “화학물질의 분류·표시 및 물질안전보건자료에 관한 기준”(고용노동부, 2009)에서 반복노출에 의한 특정표적장기 독성 범위로 구분 2 [0.2 mg(56 ppm)/L/6h < 구분2 ≤ 1.0 mg(284 ppm)/L/6h]로 평가되었다. 이러한 결과에 따른 무유해영향농도(NOAE, no observable adverse effect level)는 56 ppm 미만으로 판단되었다.

참고 문헌

강정부, 권오덕, 김덕환, 김두, 나기정, 신종욱, 양만표, 윤화영, 이경갑, 이근우, 이정길, 이주목, 이창우, 이채용, 정병현, 한홍율. 수의임상병리. 기전연구사; 2000.

강진석, 남기택, 박인승, 안병우, 양기화, 윤창용, 이국경, 장동덕, 제정환, 홍충만. 독성병리학 도감. 청구문화사; 2001(80-81쪽)

고용노동부. 고용노동부고시 제2008-11호, 산업화학물질의 유해·위험성 등에 관한 기준; 2008.

고용노동부. 고용노동부고시 제2009-68호 화학물질의 분류·표시 및 물질안전보건자료에 관한 기준; 2009.

안전보건공단. 물질안전보건자료(Material Safety Data Sheet; MSDS); 2010.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure Indices. ACGIH; 2001

Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA Jr, Mackenzie WF. Pathology of the Fischer rat. Academic Press; 1990.

Covance. Covance Glossary Ver. 5; 2001.

Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies; Interpretation and relevance in drug safety evaluation. Elsevier; 2007.

Jones TC, Mohr U, Hunt RD. Respiratory system. Springer, Respiratory System(Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Springer; 1996.

Kittel B, Ruehl-Fehlert C, Morawietz G, Klapwijk J, Elwell MR, Lenz B, O'Sullivan MG, Roth DR, Wadsworth PF; RITA Group; NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--Part 2. A joint publication of the RITA and NACAD groups. Exp Toxicol Pathol. 2004; 55(6):413-31.

NTP. NTP toxicology and carcinogenesis studies of Methyl acrylate in F344/N rats(inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 1999;486:1-176

Oberly R, Tansy MF. LC50 Values for Rats Acutely Exposed to Vapors of Acrylic and Methacrylic Acid Esters. J. Toxicol. Environ. Health 1985;16:811-822

OECD. OECD guideline for Testing of chemicals: 413 Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day study; 2009.

Ralph JR. Encyclopedia of Toxicology vol. 4. Academic Press 2005:69-71

Reininghaus W, Koestner A, Klimisch HG. Chronic Toxicity and Oncogenicity of Inhaled MA and n-Butyl Acrylate in Sprague-Dawley Rats. Food Chem. Toxicol. 1991;29:329-339

Rohm & Haas Co. Two-year Inhalation Study of MA in Rats, Vol I and II. Report A0135/1530. Institute for Biological Research, Koln, FRG; 1985

Treon JF, Sigmon H, Wright H, Kitzmiller KV. The Toxicity of Methyl and Ethyl Acrylate. J. Ind. Hyg. Toxicol 1949;31:317-326

Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria. Guides For Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP. Washington, DC.