

연구자료
독성95-3-11

흡입폭로 시험장치의 설치와 2-Bromopropane의 급성흡입독성 연구

1995



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과를 1995년도 산업보건연구원의 연구사업중 “흡입폭로 시험장치의 설치와 2-Bromopropane의 급성흡입독성연구”에 대한 최종 연구보고서로 제출합니다.

이 연구보고서에 수록된 내용은 연구자 개인의 의견
이며 본 연구원의 공식견해가 아님을 밝혀 드립니다.

1995년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문 영 한

연구책임자 : 선임연구원 김 현 영

공동연구자 : 책임연구원 유 일 재

연구원 정 용 현

목 차

Abstract	1
I. 서 론	3
1. 연구배경	3
2. 연구목적	6
II. 재료 및 방법	7
1. 흡입폭로 시험장치의 설치	7
2. 시험물질 및 성분분석	9
3. Monitoring 및 회수율(Recovery) 보정	11
4. 실험동물 사육 및 폭로조건 설정	12
5. 급성 흡입독성 시험	13
6. 통계처리	14
III. 실험결과	15
1. 시험물질의 분석	15
2. 폭로농도 Monitoring	16
3. Chamber내 환경 평가	19
4. 급성흡입독성 시험	20
5. 과반수치사 농도(Lethal Concentration 50 percent Kill : LC ₅₀)	26
IV. 고 찰	27
V. 결 론	33
VI. 참고문헌	35
VII. Appendixes	

Studies on Inhalating Exposure Testing Device and Acute Inhalation Toxicity

Kim, Hyeon Yeong., Yu, I. J., Chung, Y. H., Moon, Y. H.

Industrial Health Research Institute

Korea Industrial Safety Corporation

34-4, Kusan-Dong, Buk-ku, Inchon-Si, 403-120, Korea

- Abstract -

In order to study the inhalation toxicity of volatile organic solvents, various devices for inhalation as well as monitoring systems were examined and the devices were tested with the animals which were exposed to Solvent #5200 the main component of which is 2-bromopropane. Since LC_{50} is the major indicator of inhalation toxicity, the animals were exposed to the chemicals and tested for LC_{50} . The results are as follow.

1. The inhalation device is consisted of inhalation chamber (inner volume, 12L), and gas generator which can control the concentration of gas by temperature, bubbling, pressure and supply of air.
2. Gas Tight Syringes were used to monitor the gas concentration. The average recovery rate of Gas Sampling was 93.17%(S.D. $\pm$ 3.5%)

3. The content of 2-bromopropane was 99.01% and very small quantity of 1,2-dibromopropane was also detected.
4. The urine tests show decrease in pH and urobilinogen but increase in protein concentration when they were compared with control groups. There were no significant change in ketone concentration.
5. There were also 10% decrease in body weight at the exposure of 31,000ppm. At the exposure of 32,000ppm, the animals were either dead or lost more than 15% of their weight and they never recovered. No significant changes were observed with intestine, respiratory systems and sexual organs.
6. LC_{50} for acute inhalation(4hours) was 31,171 ppm (trust limit of 95% 29,440 - 31,811ppm) and LCL_0 was below 29,528ppm (below 2,1262 - 30,444ppm), and LC_{100} was above 32,905 ppm (above 32,082 - 44,586).

흡입폭로 시험장치의 설치와 2-Bromopropane의 급성흡입독성 연구

김현영, 유일재, 정용현, 문영한

한국산업안전공단 산업보건연구원

산업독성연구실

인천광역시 부평구 구산동 34-6, 403-120

I. 서 론

1. 연구배경

우리들이 일상 호흡하고 있는 환경 중에는 유기물과 무기물로 구성된 여러 종류의 성분들이 포함되어 있다.

이들 중에는 천연적으로 존재하는 물질들과 인공적으로 만들어진 물질들이 있으며 인체에 유해한 성분들도 포함될수 있다.

특히 화학물질을 제조 또는 사용하는 현장에서 작업환경이 열악하다면 작업환경내 그 물질의 분포 또한 상대적으로 높을것이다. 화학물질 중에서도 유기용제류는 상온, 상압에서 휘발성이 강하여 작업환경내 확산되기 쉬우며, 체내에 흡수되어 건강장해를 일으킬 위험성도 높다.

작업환경에서 화학물질의 체내 흡수경로로는 호흡기로부터 흡입되는 경우와, 소화기 경로를 통한 경우, 그리고 피부접촉에 의한 흡수등 크게 3가지로 나눌수 있다 (Shirasu 등, 1975). 이 중에서도 흡수량이 가장 많은 경우는 호흡에 의한 흡수로 볼 수 있다. 따라서 작업환경에 있어서 근로자에게 노출될 수 있는 화학물질의 유해성을 평가하기 위해서는 실험동물을 이용하여 시험물질의 전신폭로에 의한 흡입 및 피부흡수 메카니즘을 고려한 유해성 평가연구가 활발히 진행되어 왔으며 특히 근로자를 위한 산업독성연구에 있어서 흡입독성과 피부흡수연구는 유해성평가의 매우 중요한 방법의 하나로 활용 되어져 왔다 (Jemski 등, 1965; Gage 등, 1970; Drew 등, 1973; Tsuruta 등 1987; Sato, 1993).

근대적인 흡입독성기술의 개발로는 대기환경오염의 적극적대처 시기였던 1950년대부터 흡입독성연구분야가 본격적으로 발전하게 되었다. Frazer(1959)는 실험동물을 이용, 흡입독성연구를 위한 폭로 chamber를 개발하고, Roe 등(1968)은 흡입시험에 있어서 독성 연구의 방향에 대해 보고 하였으며, Gage (1970)는 유기용제의 흡입독성실험법의 연구와, Jemski 등(1965)과 Hanna 등(1970), Drew 등(1973)은 만성독성과 발암성등 장기흡입실험을 통한 독성연구 결과를 보고하였다. 근년에는 monitoring을 위한 컴퓨터 시스템 등 흡입독성 연구를 위한 새로운 Auto system의 도입과 동물의 사육환경 control, 폭로 농도의 자동감시, 시험 data의 전산처리등 매우 진일보된 방법을 사용하고 있으며, 동일한 목적으로의 시험연구 비용 절감과 실험동물 보호, 시험 data의 공유, 시험결과에 신뢰도를 높이기 위해 GLP (Good Laboratory Practice)제도의 도입등은 시험연구 분야를 더 한층 발전 시켰다. (OECD. GLP Test Guidline, 1981).

흡입독성 연구를 위한 시험물질 발생 방법으로 해서는 Mckelvey(1957)등이 고안한 확산 Cell법, Cotabish 등(1961)과 Arito 등(1972)이 고안한 시험용액의 bubbling에 의한 포화 증기압법이 있으며, Nelson 등(1965)과 Araki 등(1968)이 보고한 유기용제를 포함 액상 물질을 이용한 Spray법등이 있다. 이러한 물질 폭로 방법들은 시험물질의 종류와 시험목적, 시험 조건들에 따라 선택적으로 사용 되어지고 있다.

본 연구에서는 화학물질에 의한 근로자 직업병예방을 위한 산업독성 연구의 일환으로 유기용제를 중심으로 한 화학물질의 유해성 평가를 실험동물의 흡입독성을 통해 생체에 미치는 영향을 연구하기 위하여 Mouse, Rat등을 이용하여 흡입독성을 연구 할수있는 소형 흡입 폭로시험장치(inhalation chamber, 12리터)를 만들었다.

그리고 이를 이용, 유기 화합물에 대한 급성 흡입독성 시험을 실시 하였다.

시험에 사용된 물질은 할로젠화합물의 2-bromopropane을 주성분으로 하는 Solvent #5200으로, 이 물질은 경남 창원시 소재 전자부품 제조회사에서, Solvent #5200을 중심으로 한 유기용제류 침지액 사용 공정(침지 및 부품 조립공정)의 여성근로자 25명중 17명의 난소 부전등의 난소기능 저하증과 재생불량성 빈혈등의 골수기능 저하소견을 보이고, 남성근로자 8명중 6명의 정자생성세포 기능저하 또는 골수기능저하등의 건강장애 발생 보고(한국산업안전공단, 1995)가 있었으며, 이의 건강장애 발현시기는 4개월 이상 2-bromopropane을 중심으로 한 유기용제 침지액 취급 근로자들을 중심으로 하여 나타났다고 보고 하였다.

시험물질의 주성분인 2-bromopropane에 대한 문헌조사 결과 독성에 관한 연구자료는 매우 한정적이었으며 특히 생식 또는 흡입독성에 관한 연구결과는 밝혀져 있지 않았으며, 이와 유사한 화학구조를 갖고있는 물질들에 대한 연구내용 중 Whorton 등(1983, 1982)이 dibromochloropropane (DBCP)에 의한 남자의 정자수 감소의 영향이 있는 보고와, Rao 등 (1981, 1982)은 실험동물에 의한 생식독성을 확인 하였다고 보고 하였다.

EPA (USA)의 TSCA Chemical Inventory (1993)의 Material Safety Data Sheet (MSDS)에 의하면 2-bromopropane은 CAS No.75-26-3으로 분자량 123.01의 무색 투명한 액체로, 융점 -89 ℃, 비점 59.4 ℃, 비중 1.3097 (20/4 ℃)이며 에탄올, 에테르, 벤젠, 클로로포름등에는 잘 녹으나 물에는 난용성이다(물 20 ℃에서 0.318/100 g 용해). 또한 포화 증기압은 20 ℃에서 175 mmHg로 이때 포화 증기농도는 약 18.72 %에 해당한다.

Gigiiena 등(1974)의 연구결과에 의하면 포유동물 실험결과 반수치사량인 LD₅₀은 4837 mg/Kg, LC₅₀는 36 g/㎥ (약7,159 ppm)으로 우리나라 유독물 분류기준(1994)의 경구 투

여시 반수치사량(LD₅₀) 300 mg/Kg 이하, 흡입시 반수치사 농도 2,000 ppm이하의 기준과 비교할때 일반독성의 강도는 낮음을 나타내고 있다.

2-bromopropane이 주성분인 Solvent #5200의 제조회사(日本 千友金屬工業株式會社, 1994)의 MSDS자료에서는 피부 접촉시 탈지 및 점막 자극현상이 있으며, 저농도 흡입시 마취 중독작용은 없으나 고농도 폭로시 산소 결핍에 의한 질식영향등이 있다고 하였으며, 생식독성 또는 흡입, 경구, 발암성등의 독성에 관한 내용은 밝혀져 있지않다.

2-bromopropane의 연간 생산량은 200톤 정도이며, 의약, 농약, 감광제의 중간체등으로 사용된다고 하였다. (日本化學工業日報社,1994).

이 물질에 대한 작업환경허용농도(TLV)는 우리나라를 포함 미국, 일본, 독일등에서도 발표되어 있지 않는 물질로서 우선 생식독성의 규명과 유해성 평가, 작업환경 관리 대책등 근로자 건강장해 예방을 위해 시급히 연구 되어야 할 물질로 알려져 있다.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 화학물질을 취급하는 작업환경에서 근로자들이 그 물질에 노출될 경우 흡수경로는 대부분 호흡기나 피부접촉을 통해 체내에 흡수되어 건강에 영향을 미치므로 이러한 흡수 메카니즘을 고려한 화학물질의 유해성 평가를 위해 흡입독성과 피부흡수등 산업독성연구를 목적으로한 흡입폭로 시험장치를 설치하고, 운용법에 대해 연구 하였으며,

제작된 시험장치를 이용, 최근 역학조사에서 생식독성등 건강장해 관련물질로 추정 보고되고 있는 Solvent #5200 (주성분; 2-bromopropane)을 시험물질로하여 1차, 일반독성의 주요 지표가 되는 과반수 치사농도(LC₅₀)를 중심으로 급성 흡입독성시험을 실시하고 연구 결과를 토대로 생식독성의 원인 규명을 위해 2차 계획인 장기폭로(4주이상)에 의한 생식독성 및 반복투여(흡입)독성 시험을 위한 자료로 이용 하고자 하였다.

더불어 화학물질의 안전성 확보를 위해 1997년도 신축 예정으로 있는 흡입독성, 피부독성, 발암성연구등을 위한 동물실험실 설치등 산업독성 연구시설의 설치와 운용을 위한 기술 축적의 일환으로 활용 하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 흡입폭로 시험장치의 설치

시험물질(액상)의 온도 조절과 액체 bubbling 및 압력조절을 통하여 고농도의 증기 및 gas를 발생 시키고 이의 포화증기압을 이용 기체상태의 시험물질을 공급할 수 있는 가스 발생기(generator)와 Rat, Mouse등 소동물을 이용하는 전신폭로형 흡입챔버(Inhalation Chamber)를 중심으로 하는 흡입폭로 시험장치를 Fig. 1과 같이 설치하였다.

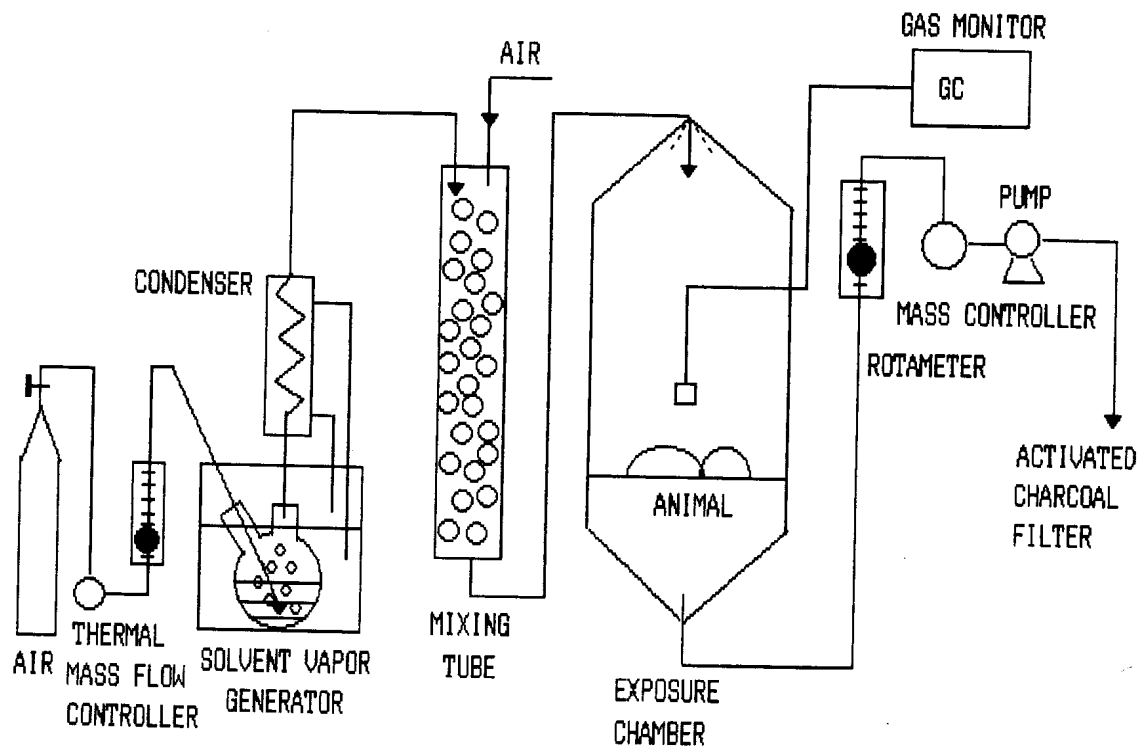


Fig. 1. Apparatus for Inhalation Toxicity Experiment

가. 시험장치의 구성

Inhalation chamber (내부용량 6리터의 glass chamber 2 Set)를 중심으로, generator 부분, thermal mass flow controller, mixing chamber, gas concentration monitor, mass flow controller, gas pump, 배기가스 정화를 위한 활성탄 filter tank, gas meter등으로 구성하였다. 또한 chamber내 실험동물의 호흡기 위치에 내경 1 mm의 teflon tube를 장착하여 gas sampling시 sampling의 용량과 위치에 따른 시험농도의 오차를 최대한 줄일 수 있도록 하였으며 시험 장치의 구성은 Fig. 1과 같다.

나. Exposure 및 제어 system

일정한 온도에서 포화된 증기와 bubbling에 의해 발생시킨 시험물질 gas를 회석용 청정공기와 함께 혼합한 후 흡입 chamber로 이송하며, chamber내 폭로 환경 조건인 폭로농도, 온도, 환기회수, chamber 압력등은 gas 흡입pump의 유량, generator의 온도, 시험물질의 bubbling공기량, 회석 공기량등을 조절하여 inhalation chamber내에 균일하게 확산 폭로시켰다.

Chamber내의 환기는 시간당 14-16회가 되도록 gas pump와 flow meter로 혼합가스 공급량을 조절 하였으며 chamber내 온도와 습도는 실내 항온항습기에 의해 조절 되었다. 흡입폭로 시험시 chamber내 시험물질의 농도 균일화를 위해 충분한 예비시험을 통해 시험하고자 하는 농도관리 조건을 찾아내고 농도 및 환경조건 변동에 대한 문제점을 개선 보완 하였다.

즉, gas발생 농도는 water bath(Taitec EL-15F)로 시험물질의 온도를 일정하게(± 0.5 ℃이내 조절) 유지시켜 2-bromopropane의 증기압 변화를 최소화 하여 시간 변화에도 균일한 농도의 vapor를 형성케 하며, generator에 시험물질을 발생시키기 위해 공급되는 air는 봄베용 고압 clean air를 이용, 일정한 압력과 유량을 조절 가능케 하였으며 혼합기(mixing chamber)에 공급되는 회석 공기의량은 rotameter 및 mass controller의 digital system을 이용 회석공기의 공급 유량이 일정히 유지되게 하였다(5 %수준).

다. 장치의 안전성 확보

흡입독성 연구는 대체로 독성 미확인 물질을 대상으로 generator로 고농도의 gas로 발생시켜 실험동물에 폭로 시키므로 시험도중 발생 gas의 leak시 독성물질의 누출에 의한 인체 유해성과, 고농도 gas의 폭발 위험성등이 항상 내제되어 있어 실험자 및 실험실 주위의 환경 관리를 위한 안전대책은 무엇보다 중요하다.

따라서 본 시험에서는 독성물질의 leak를 막기 위하여 접합부는 teflon tape와 silicone wax로 충분히 sealing하고 gas generator에서 부터 배출구 line까지 - 8 ~ -12 mmHg의 음압으로 유지되게 control하여 시험물질의 누출이 없도록 하였다. 배출되는 배기gas는 활성탄 filter를 통하여 충분히 정화 시킨후 fume hood를 통해 배출 시켰으며 이를 다시 활성탄과 세정식 공기 정화장치를 거쳐 배기토록 하였다.

시험물질 발생장치 가동시 시험장치 주위 실내환경에 대한 안전성 검토를 위해 환경농도를 측정 하였으며, 이때 시험물질인 2-bromopropane은 검출 되지 않았다(0.001 ppm이하).

시험물질 취급 또는 발생장치 가동시는 gas 정화통 교환식 반면형 방독마스크(3M, LMS6003: 유기용제용)를 착용하고 정화통은 1일 1회 또는 필요시 수시 교환하여 사용 하였다.

2. 시험물질 및 성분 분석

시험 물질로는 2-bromopropane이 주 성분인 Solvent #5200(일본 CENTRAL 초자주식회사. HCFC-141b, Lot No.1-250)을 사용하였다.

Solvent #5200을 시험 물질로 선택한 이유는 직업병 발생의 원인물질로 추정되고 있으며, Solvent #5200과 특급시약 (日本東京化成工業株式會社. Lot No. FGA01)중에 포함되어 있는 2-bromopropane의 함량을 분석한 결과 Table 1 과 같이 Solvent #5200이 2-bromopropane의 시약 순도와 동일하여 Solvent #5200을 2-bromopropane의 급성 흡입독성 시험에 사용하여 2-bromopropane의 독성영향을 평가 하여도 가능 할것으로 판단 하였다.

Table 1. Concentration of 2-Bromopropane in Solvent #5200 and Purchased Chemical

name of Product	2-Bromopropane	Name of Manufactures	Remarks
Solvent #5200	99.01 %	Senju Metal Industry Co.,Ltd.	Special Grade
2-Bromopropane	98.91 %	Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.	

또한 시험물질인 Solvent #5200의 성분과 주성분의 함유량을 분석 하였다. 성분분석을 위하여 시험물질을 CS₂로 희석하고 GC-MS(Shimadzu, model GCMS-QP5000)를 이용, 아래 GC-MS의 시험조건으로 분석하여 Mass Spectrum 및 Structure를 통하여 2-bromopropane을 확인한 후 GC(Hewlett Packard, HP5890)로 이를 정량분석 하였다.

※ GC-MS와 GC의 분석조건은 다음과 같다.

【 GC-MS의 분석조건 】

Initial temp.	: 50 ℃	Injector temp.	: 230 ℃
Initial time.	: 10 min	Rate	: 5 ℃
Final temp.	: 150 ℃	Column	: DB-1(ϕ 0.25 μ m x 0.25mm x 30m)
Final time.	: 1 min	Inj. vol.	: 1 μ l

【 GC의 시험조건 】

Detector	: FID (Flame Ionization Detector)	Detector temp.	: 230 ℃
Column	: HP-1 (Crosslinked Methylsilicone Gum, 0.32mm id)	Carrier gas(N ₂)	: 30 ml/min
		Split ratio	: 50 : 1
Oven temp.	: 50 ℃	Injection Volume	: Gas sample by: 20 μ l
Injector temp.	: 230 ℃		: Liquid sample by : 1 μ l

3. Monitoring 및 회수율(Recovery) 보정

시험물질이 들어있는 generator 부분의 온도를 10 ± 0.5 °C 이하로 유지시켜 발생되는 2-bromopropane의 증기압이 일정히 되게 하였다.

그후 generator 및 mixing chamber내 공급되는 공기의량을 rota-meter 및 mass controller로 조절하여 흡입 chamber내 시험물질의 농도를 조절하고 폭로시작 부터 폭로 종료시까지 5분에 1회이상 시험물질을 sampling 한후 GC로 정량 하였다. 시료 sampling은 50 μ l Gas tight syringes (SGE. Australia)를 이용 chamber내 gas시료를 취한 후 20 μ l를 GC에 injection하여 chamber내 시험물질의 농도를 연속하여 monitoring 하였다.

이때, chamber내 폭로농도의 monitoring은 기체상태의 시료를 sampling 하여 농도를 정량하므로 gas시료 sampling에 대한 재현성의 검증이 필요하다. 즉, 시험조건의 선택시 monitoring에 사용되는 gas tight syringes의 종류와, GC에 injection할 가스시료의 량 및 방법등에 대해 표준gas를 이용 농도의 재현성을 시험하고 재현성이 가장 우수한 gas tight syringes(제품의 종류와 용량)와 sampling 방법 및 GC시료량을 선택 했다. 그후 선택된 방법을 이용 새로이 표준가스로 gas Sampling에 대한 회수율을 시험하고 측정된 농도에 대한 회수율(recovery) 보정을 하였다.

표준 gas의 조제방법은 Air pump(IWAKI Co., LTD. Model:APN-110KV-1)와 Gas meter (SINAGAW Co., Model:DC-2A)등을 이용 깨끗한 공기 7리터를 10리터용 teflon bag에 정확히 충전 시킨후 2-bromopropane 특급시약 (Tokyo chemical INC.)을 마이크로실린지로 일정량 정확히 취해 7리터 공기로 충전된 teflon bag에 주입시켜 충분히 기화시킨후 표준시약 주입량과 회석 공기의 용량을 계산하여 teflon bag속의 2-bromopropane의 이론적 농도를 산출한후 이를 표준가스로 하고, Gas tight syringes로 취한후 GC에 injection하여 실제농도를 구하였다. 단, gas농도 측정은 액체 표준시료로 정량 된다.

이러한 방법으로 25,000, 30,000, 40,000 ppm의 표준gas를 만들고 각각 정량한 후 표준gas 시료 조제시의 이론적 농도와 실제 농도의 차를 구하여 gas sampling에 대한 2-bromopropane의 회수율(recovery)로 사용 하였으며, chamber의 폭로농도 monitoring 시 농도의 보정값으로 사용 하였다.

4. 실험동물 사육 및 폭로조건 설정

(주) 대한실험동물센터에서 사육한 7주령된 SPF ICR mouse를 분양 받아 실험실 내의 사육실에서 10-14일간 순화 시킨후 본실험에 사용 하였다. 순화시 실내의 온도는 21 ± 3 °C, 상대습도 50 ± 30 % 이었으며 조명은 자연 채광 조명으로 하고, Polycarbonate cage에서 암,수 구분하여 Cage당 3마리씩 사육하고 식수는 탈이온수로, 사료는 제일제당(주)에서 제조한 실험동물용 고형 복합사료를 Cage에 공급하여 자유 급식케 하였다.

동물 도입시 각 동물에 대해 체중을 측정 하였으며 순화시킨 후 다시 개체별 무게를 측정하고 각 군별 체중변동이 ± 20 % 범위 내가 되도록 무게순으로 대조군을 포함 폭로군에 대해 Table 2 와 같이 농도별 동물군을 새로이 분리 하였다. 그리고 시험농도의 설정은 흡입폭로에 의한 과반수치사농도(LC₅₀)를 중심으로 급성흡입 독성 연구를 목적으로 하여 Gigiena (1974)의 자료를 기초로 하였으나 예비 시험결과, Gtpzab가 연구 보고한 LC₅₀ 7,159 ppm 수준에서 동물에 대한 시험물질의 영향을 발견할 수 없어 실험동물의 위성군 (satellite group)을 이용(암,수 각 4마리) 10,000 ppm을 최저 농도로하여 Ratio 1.5수준으로 한 4단계의 농도영향 시험을 통하여 본 시험을 위한 군별 시험농도를 설정 하였다.

Table 2. Classification of Experimental groups and Doses of 2-bromopropane
Test groups and Animal numbers

Groups	No. of Animals (Class number)		Doses (ppm)
	Male	Female	
Control	3 (1001 - 1003)	3 (2001 - 2003)	-
Group 1	3 (1101 - 1103)	3 (2101 - 2103)	25,000
Group 2	3 (1201 - 1203)	3 (2201 - 2203)	30,000
Group 3	3 (1301 - 1303)	3 (2301 - 2303)	32,000
Group 4	3 (1401 - 1403)	3 (2401 - 2403)	33,000
Group 5	3 (1501 - 1503)	3 (2501 - 2503)	35,000

5. 급성흡입독성시험

시험방법은 OECD Guidelines for Testing of Chemicals (1981)의 급성흡입독성 (Chapter 4, No.403)시험방법을 기준으로 하였으며, 폭로시간은 4시간으로 하였다.

가. 임상관찰

시험물질의 폭로후 관찰 기간은 매일 1회이상으로하며 14일간 관찰하였다. 관찰 내용은 동물의 생사 유 무와 피부, 눈과 점막, 호흡기등에 대해 육안적 검사를 하고, 체중의 변화를 측정 하였다. 체중은 동물 도입시 부터 순화, 폭로후 관찰 기간까지 매일 1회 (오전10-11시, 기준) 실시 하였다.

나. 병리 및 생화학적 검사

시험물질 폭로와 부검시 병리 및 생화학적 검사를 실시 하였다. 노검사는 시험물질 폭로 하루전과 폭로 다음날 노검사를 실시 하였으며, Bioscan (Yeongdong Pharm.Co. Bio-Gen 10SGLM) paper를 이용 하였다.

순화 및 관찰기간 중 사망 동물과 관찰기간 완료후 생존 모든동물에 대해 부검하고 생식기, 호흡기등을 중심으로 각 장기들에 대해 육안적 병리검사를 실시 하였다.

다. 과반수 치사농도(LC₅₀) 산출

시험물질 폭로중 과 관찰기간 중 시험물질의 영향으로 인해 사망한 동물에 대해 과 반수치사농도(LC₅₀)를 산출 하였다.

6. 통계처리

시험물질 폭로시 chamber내 평균농도 산출은 chamber내 농도가 안정화 되는 시간 (20분정도)이후 부터 폭로 시간이 완료되는 시점까지 측정한 농도 data를 각 group별로 평균과 표준편차로 산출하고, LC₅₀은 용량반응(Dose-Response)분석법을 이용하여 통계처리 하였다.

III. 실험 결과

1. 시험물질의 분석

시험물질인 Solvent #5200을 CS₂로 희석한후 1 μ l를 취해 GC-MS를 이용 물질속에 함유된 성분을 분석 하였다. 시험결과 물질속에 함유된 성분은 2-bromopropane을 중심으로 미량의 1,2-dibromopropane이 검출 되었으며, 주 성분에 대한 mass spectrum은 Fig. 2와 같은 결과를 얻었으며 spectrum과 structure를 통해 2-bromopropane임을 확인 하였다.

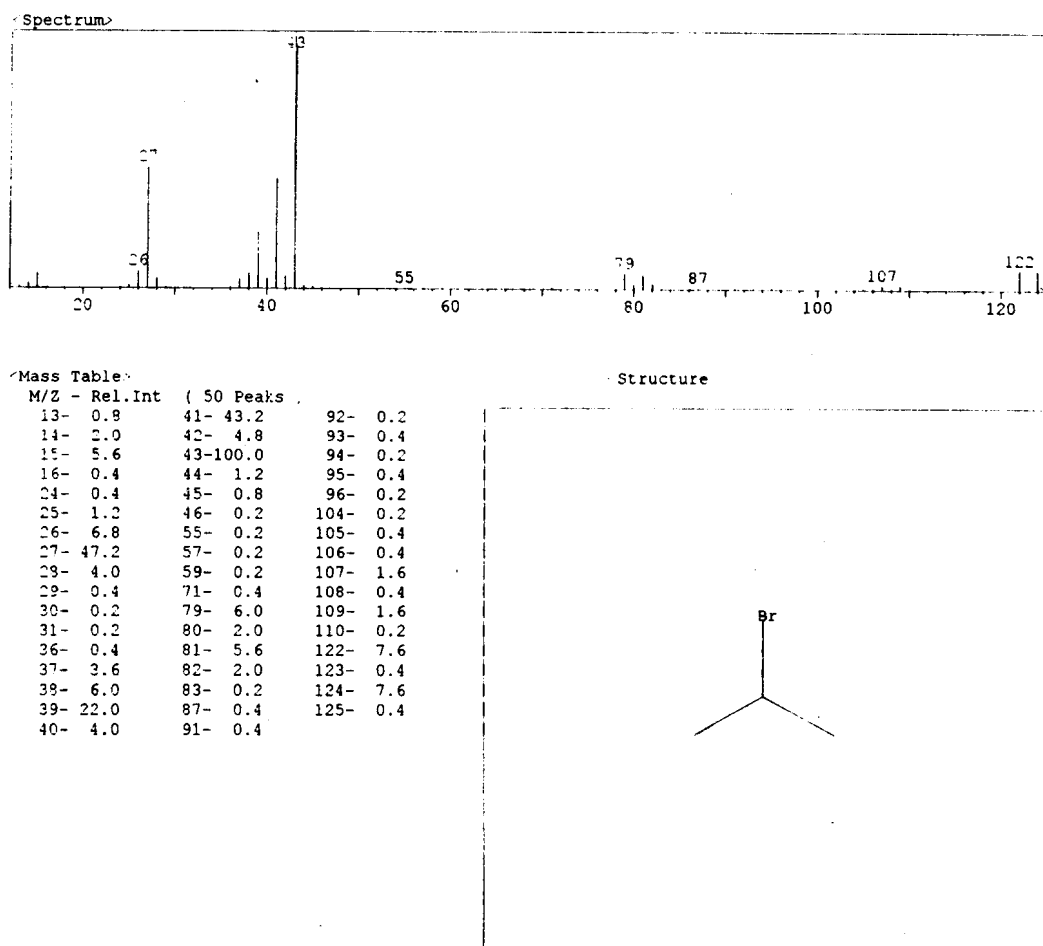


Fig. 2. Mass Spectra for 2-Bromopropane by library research

또한 Solvent #5200의 주성분으로 포함되어 있는 2-bromopropane의 농도를 GC로 분석한 결과 Table 3과 같이 정량되었다.

Table 3. Concentration of 2-Bromopropane in Solvent #5200

Name of Product	2-Bromopropane	Name of Manufacturer	Remarks
Solvent #5200	99.01 %	Senju Metal Industry Co., Ltd.	

2. 폭로농도 Monitoring

가. GC의 Calibration

2-bromopropane의 표준(특급)시약(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd)을 CS₂(Aldrich사)로 희석하여 25,467, 31,834, 38,241 ppm의 액체 표준용액을 만든후 GC로 분석하여 Fig. 3과 같이 표준 검량곡선을 작성 하였다.

이때 standard calibration curve의 $Y=0.4642 X - 1728.8$ 이며, 상관계수(r)는 0.982였다.

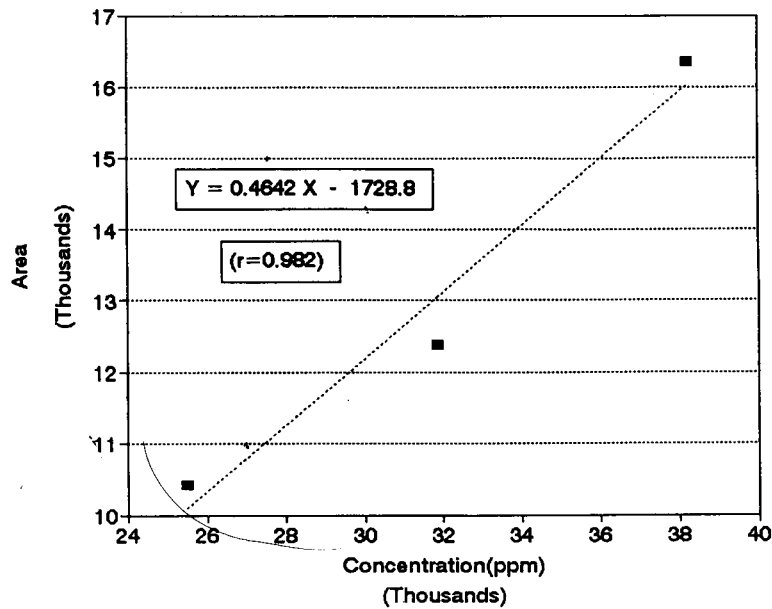


Fig. 3. Standard calibration curve of 2-Bromopropane

나. Monitoring 및 농도환산

2-bromopropane의 각 농도별 표준용액 1 μl 를 GC에 injection하여 calibration하고 Chamber내 농도 monitoring경우는 gas시료 20 μl 를 sampling하여 GC로 정량 하였다. 이때 액체 표준시료 1 μl 에 해당하는 Gas시료의 량 환산은 다음과 같이 계산 되었다. 즉, 25 $^{\circ}\text{C}$, 1기압에서 2-bromopropane 1 μl 가 기화 되었을때의 기체 부피는 이상기체 상태방정식을 이용 하여 다음과 같이 산출할 수 있다.

단, 분자량(M)은 130, 비중(Sg)은 1.3097

P : 압력, V:부피, R:이상기체상수(0.082), T:절대온도, M:분자량, w:질량,
n : 몰수

$$PV = nRT.$$

$$n = w/M$$

$$1 \times V = 1 \times 0.082 \times (0.001 \times 1.3097/130) \times (273+25)$$

$$V = 2.46 \times 10^{-4} \text{ l}$$

$$= 246 \mu\text{l}$$

즉 2-bromopropane의 액체 1 μL 는 25 $^{\circ}\text{C}$, 1기압하에서 기체 246 μL 가 되며 이를 20 μL sampling 하였다면 분석된 농도에서 12.3을 곱하면 gas sampling에 대한 농도환산이 되고 회수율(recovery)을 보정하면 참값이 된다.

따라서 Chamber내 시험물질 농도 monitoring시 이러한 원리를 이용하여 시험물질의 농도를 환산 하였다.

다. 회수율(Recovery)보정

Chamber내 2-bromopropane의 monitoring을 위해 gas tight syringes를 사용 gas 시료를 20 μL sampling하여 GC에 주입, 농도를 분석하므로 액체 표준용액 농도에 대한 gas시료의 농도별 회수율을 검토하기 위해 만든 25,000, 30,000, 40,000 ppm용 gas시료에 대해 농도를 정량한 결과 Table 4와 같은 결과를 얻었으며 회수율 평균은 93.17 ± 3.51 %로 농도가 높을수록 회수율이 낮게 나타나는 경향을 보였다.

Table 4. Recovery ratio of 2-bromopropane

Make concentration	Test results	Recovery (%) (Mean $\pm$ S.D.)
25,000 ppm	24,136 ppm	96.5
30,000 ppm	28,041 ppm	93.5
40,000 ppm	35,812 ppm	89.5
		(93.17 $\pm$ 3.51)

3. Chamber내 환경평가

시험물질 투여 기간중 각군의 흡입chamber내 농도를 포함한 온도, 압력, 환기량을 측정하였다. 각 군별 흡입챔버내 환경 조건의 평균치를 보면 온도는 22-23.5 ℃, 환기량은 농도군별 분당 2.7 ~ 3.2리터의 혼합gas가 공급되어 chamber내 체적 12리터로 환산할때 환기 횟수는 시간당 13.5 ~ 16회로 측정 되었다 (단, 각 군별 폭로 4시간 내의 환기회수 변동폭은 5 %수준 이었음).

폭로중 각 투여군의 흡입 chamber내 시험물질 농도는 약 5분 간격으로 폭로 종료시까지 측정 하였다. 각 군별 폭로 시간내 농도 최고치와 최저치 및 group별 평균치는 Table 5 와 같다.

단, 폭로 시작후 20분 경과시부터 설정농도 범위에 도달 하였으며, 따라서 20분 후 부터 폭로 완료 시점까지 monitoring한 data를 유효 농도로 사용하여 평균 하였다.

Table 5. Concentration of 2-bromopropane by Exposure Groups

Groups	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean $\pm$ S.D.
Group 1	25,000	27098 ppm	24734 ppm	26604 $\pm$ 166.47
Group 2	30,000	31762 ppm	29727 ppm	30771 $\pm$ 225.02
Group 3	32,000	32402 ppm	29987 ppm	31684 $\pm$ 166.56
Group 4	33,000	33240 ppm	29807 ppm	32492 $\pm$ 218.13
Group 5	35,000	36407 ppm	28658 ppm	34651 $\pm$ 500.48

또한 폭로 시작부터 완료 시간까지 측정된 각 시험 Group별 Chamber내 농도 변화는 아래 Fig. 4 에 나타난것과 같이 폭로 시작 30분 후부터 안정농도로 유지되고 있음을 알수 있다.

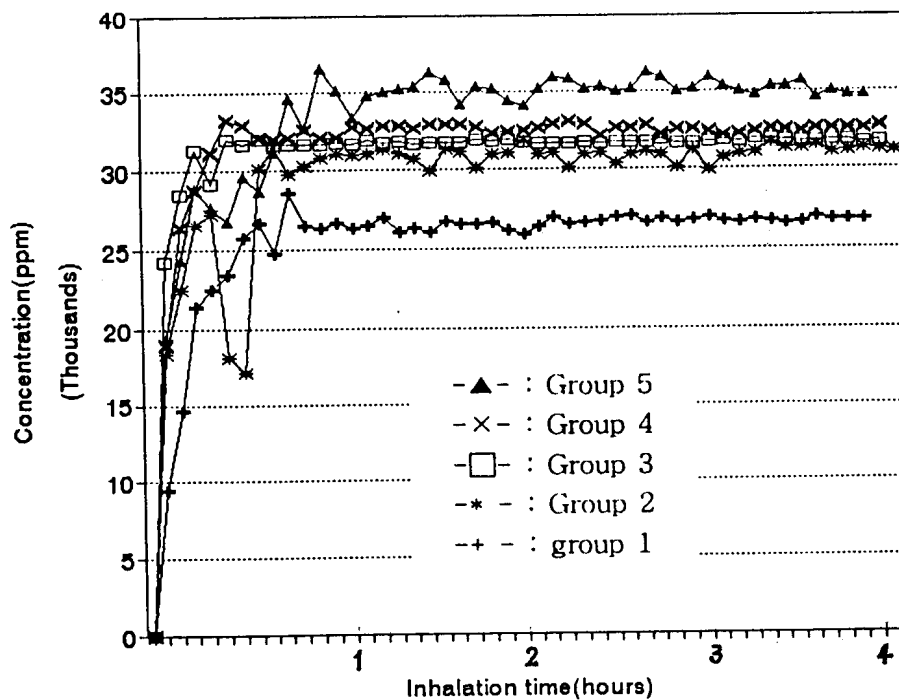


Fig. 4. Variation in the Concentration of Chamber by Inhalation time

4. 급성흡입독성 시험

가. 임상검사

시험물질 폭로 및 관찰기간 중 각 시험군별 동물의 생존 유,무는 Table 6 과 같다. 사망동물은 대개 시험물질 폭로도중(2.5-4시간) 또는 폭로후 24시간 내에 사망하였다.

Table 6. Estimation of mouse Mortality of Exposure Groups

Expose Groups	No. of animals		No. of death			Total Mortality(%)
	male	female	male	female	(Total)	
Control	3	3	0	0	(0)	0
Group 1	3	3	0	0	(0)	0
Group 2	3	3	2	0	(2)	33.3
Group 3	3	3	1	3	(4)	66.7
Group 4	3	3	3	3	(6)	100.0
Group 5	3	3	3	3	(6)	100.0

단, group 3의 수컷 (No.1303) 1례는 시험물질 폭로후 6일째 사망 하였으나 사망원인은 동일 사육 cage내에서 동물간 싸움(눈,목등 안면부분의 심한외상 확인)등에 의한 심한 상처가 관찰 되었으며, 따라서 이는 시험물질 흡입에 의한 영향(사망)으로 평가하지 않았다.

나. 일반증상

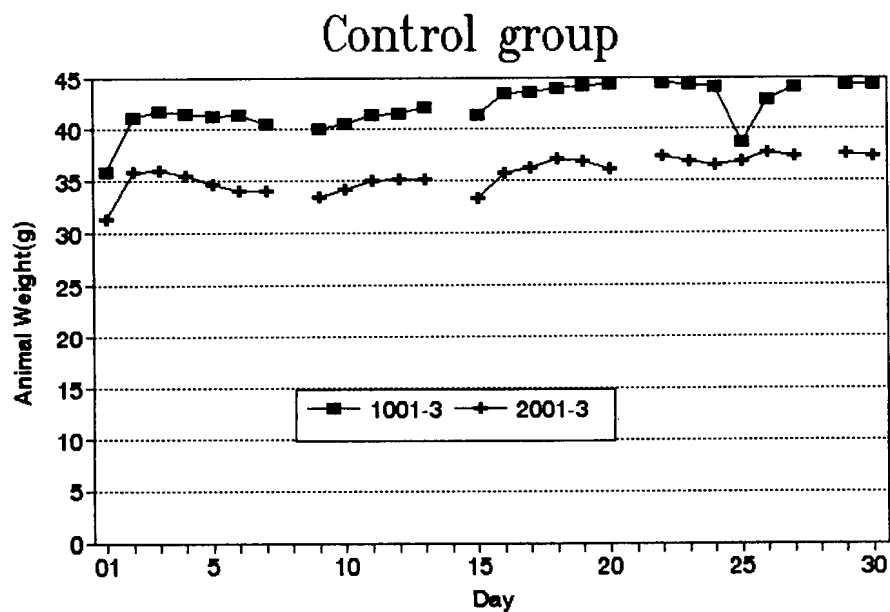
동물순화 및 투여, 관찰기간중 동물에 대한 특이한 병변 또는 증상은 관찰되지 않았다.

특히 시험물질 폭로 2일 정도 경과후 운동량이 더욱 활발 하였음이 (1군 및 2군) 관찰되었으며, 이는 mouse의 특이성에 기인한 것으로 판단되나 추후 시험물질과의 관련성 검토를 위해 운동량 변화 측정, 또는 신경계 연구의 필요성이 있다고 사료되며, 집단 사육으로 인한 동물간 stress의 영향을 줄이기 위해 동물시험시 가능한 한 동물 개체별 cage 사육을 원칙으로 하는것이 바람직하다고 판단된다.

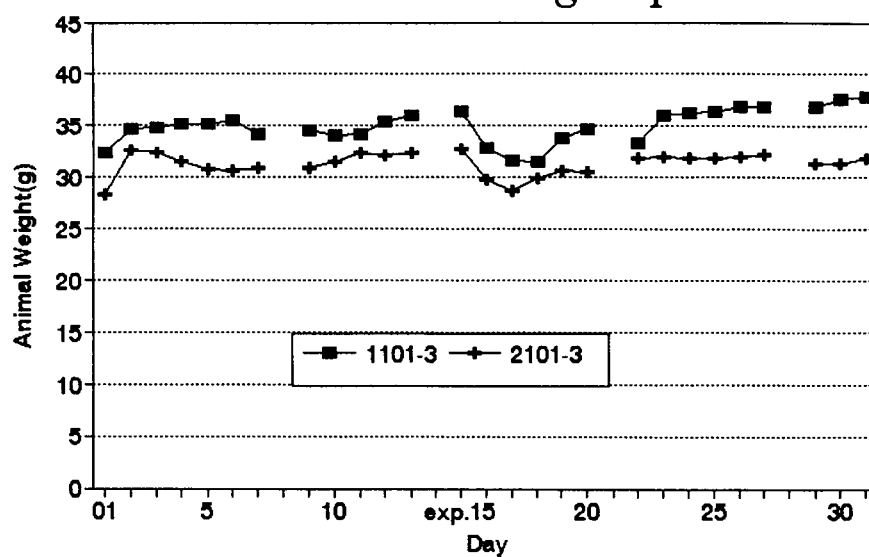
다. 체중변화

동물 도입에서 부터 사육, 폭로 및 임상관찰 기간까지 전 동물에 대해 매일 1회씩 동물의 체중을 측정 하였으며, 각 시험 group별 체중변화 곡선은 Fig. 5와 같다. 체중 변동을 보면 각 군별 시험물질 폭로후 체중의 감소가 급격히 일어났으며 (3군의 경우 폭로 다음날 암,수 체중의 감소가 10.3 - 10.6 %) 체중 회복 기간이 1군의 경우 10-11일, 2군의 경우 암컷은 13일정도 소요 되었으나 수컷은 부검일 까지도 체중이 회복 되지 않았고, 3군 및 4, 5군은 사망 또는 15 %이상의 체중 감소와 부검시 까지 회복되지 않았다.

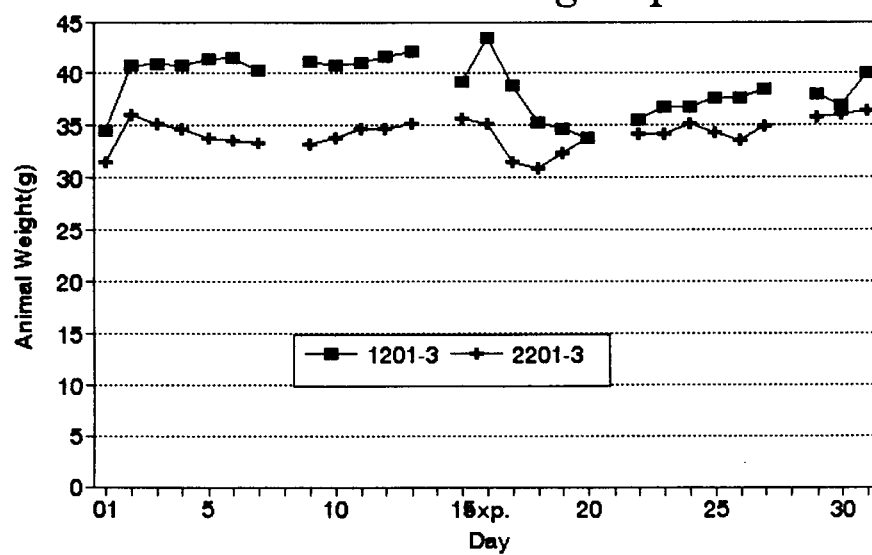
Fig. 5. Variation in Body weight of Test groups



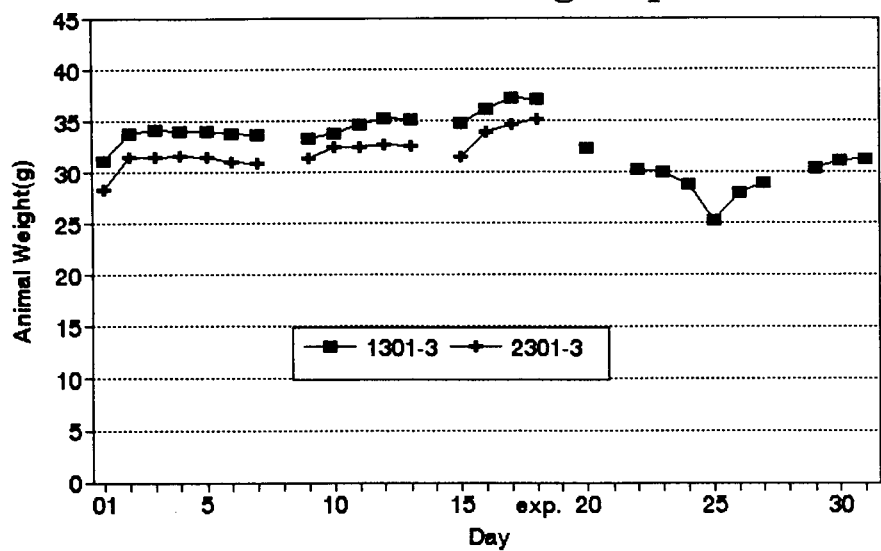
Inhalation group 1



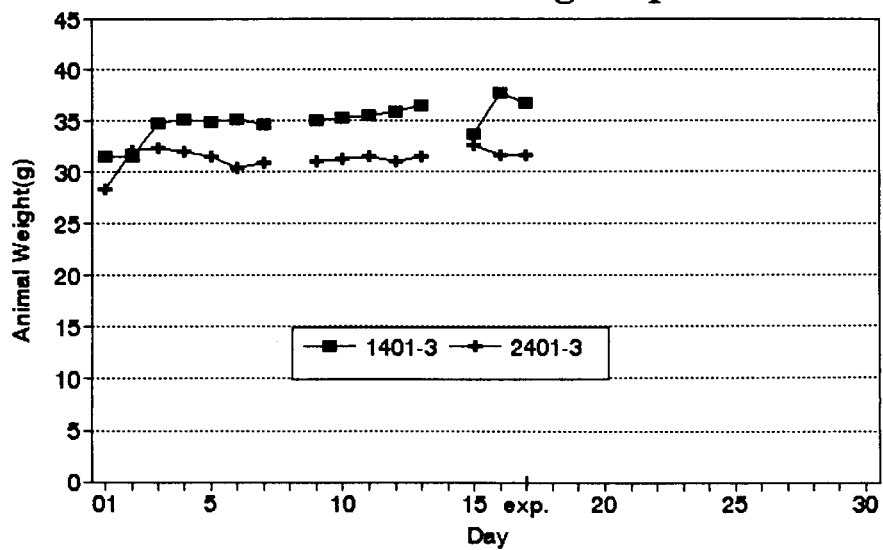
Inhalation group 2



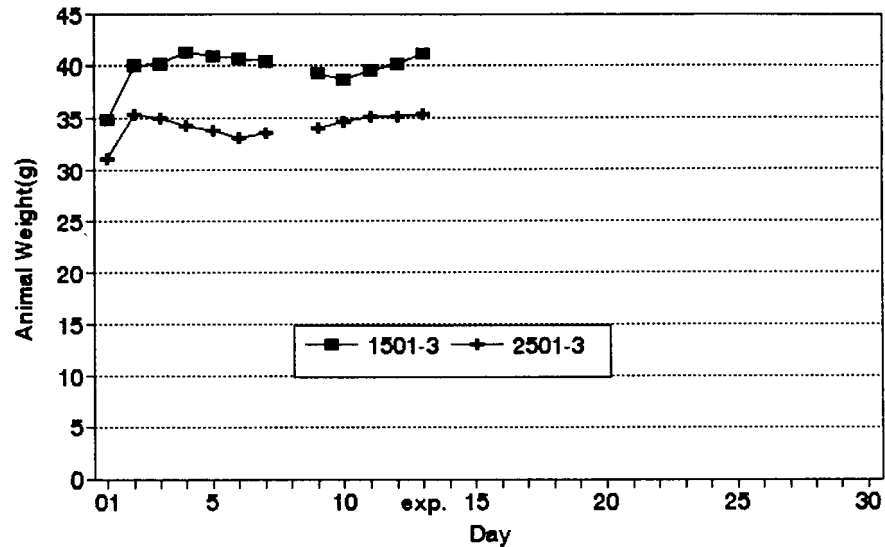
Inhalation group 3



Inhalation group 4



Inhalation group 5



라. 병리 및 생화학적 검사

시험물질 폭로 및 관찰기간 후 생존 전 동물에 대해 부검하고 폐장, 간장, 비장, 신장, 심장, 난소, 자궁, 정소, 뇌하수체 등 호흡기, 생식기를 중심으로 한 각 장기들에 대해 육안적 병리 검사를 하였다.

고농도 폭로에 의한 흡입시험이었으나 대조군을 포함하여 각 장기들에 대한 특이한 변성은 관찰되지 않았다.

또한 시험물질 폭로 전날과 폭로 다음날 생존 동물에 대해 뇨 검사를 실시 하였다. 실험동물 각 개체별로 검사 하였으며 결과는 Appendix 1과 같다. 검사결과를 보면 대조군에 비해 각군별 pH의 저하와 Protein의 상승이 관찰 되었으며 Urobilinogen의 저하경향도 보였으나 Ketone 등의 유의차는 없었다.

5. 과반수치사농도 (Lethal Concentration 50 percent Kill : LC₅₀)

2-bromopropane의 ICR mouse를 이용한 급성(4시간)흡입독성 시험결과 각 group별 치사농도는 Table 7 과 같다.

이를 용량반응(Dose-Response)법을 이용 통계처리 결과 ICR mouse에 대한 2-bromopropane의 급성(4시간) 흡입독성 시험에서의 LC₅₀은 31,171 ppm(95 % 신뢰한계 29,440 - 31,811 ppm)으로 산출 되었다.

Table 7. Estimation of mouse Lethal Concentration of 2-Bromopropane

Test groups	Concentration (Mean±S.D)	No. of animals		No. of death			Total mortality(%)
		male	female	male	female	(Total)	
Control	-	3	3	0	0	(0/6)	0
Group 1	26,604±166.47	3	3	0	0	(0/6)	0
Group 2	30,771±225.02	3	3	2	0	(2/6)	33.3
Group 3	31,684±166.56	3	3	1	3	(4/6)	66.7
Group 4	32,492±218.13	3	3	3	3	(6/6)	100.0
Group 5	34,651±500.48	3	3	3	3	(6/6)	100.0

또한 최저치사농도(Lowest Published Lethal Concentration, LCLo)는 29,528 ppm이하 (20,162 - 30,444 ppm이하), 100%치사농도(Lethal Concentration 100 percent Kill, LC₁₀₀)는 32,905 ppm이상(32,082 - 44,536 ppm이상)로 산출되었다.

IV. 고 찰

흡입독성 연구는 우리가 생활하는 자연환경 또는 작업환경에서 공기중에 포함된 어떤 물질이 호흡 또는 피부흡수등을 통하여 생체에 어떠한 영향을 미치는가를 Inhalation chamber를 이용한 흡입 폭로장치와 실험동물을 이용 폭로에 의한 호흡 또는 피부흡수를 통해 물질의 독성 및 메카니즘을 연구하는 분야로 연구의 목적으로는 1)화학물질의 피부흡수 또는 호흡에 의한 유해성 평가, 2)독성의 지표가 되는 과반수 치사농도(LC₅₀), 3) 작업환경의 안전성 확보를 위한 허용농도 기준설정의 기초자료 제공, 4)호흡기 질환 및 각종 질병에 대한 실험적 재현, 5)악성종양등 발암성 연구, 6)흡입 물질의 생체내 거동연구, 7)독성예측 및 인체 질병 모델연구, 8)호흡기, 특히 폐의 구조와 기능연구등 으로 크게 대별 할수 있으며(Shirasu 등, 1975), 작업환경에서 화학물질 취급에 의한 건강 장해 예방을 위해 산업독성연구의 한 분야로서도 매우 중요시 되고있다.

흡입 시험의 원리는 시험물질을 실험동물에 흡입시키기 위해 시험물질이 함유된 공기를 폭로 할수 있는 공간을 만들고 그 공간내에 실험동물을 넣거나 두부(Nose) 만 노출케 하여 시험물질을 흡입케하는 방법으로 이 흡입공간을 Inhalation box, 또는 Inhalation chamber라 부른다.

흡입실험 설비의 대표적 구성은 Fig. 6 과 같이 Inhalation chamber를 중심으로 실험물질의 폭로 조건을 만들기 위해 generator를 이용한 발생 장치와 온도, 습도, 환기, 청정 공기등 동물의 사육 환경을 만드는 급기부분, chamber내 농도 및 환경을 측정하고 조정하는 감시계와 배기물질을 처리 하는 오물 처리장치등으로 구분할 수 있다.

실험동물의 사육 조건은 일반적으로 온도 22 ± 3 °C, 상대습도 30-70 %, 조명은 150-200 룩스로 12시간 점등, 12시간 소등으로 하고, 공기 청정도는 Class 10,000 (5 μ m이하 입자가 1ℓ 당 350개 이하)이하 이며, 암모니아는 20 ppm이하, 환기 횟수는 시간당 12-17회 이상으로 하고, 실험동물의 군별 조성은 대조군과, 시험물질 투여군인 저, 중, 고농도의 3 단계로 구성하거나 독성미확인 물질의 경우 이를 더욱 늘리기도 한다(OECD Guidelines for Testing of Chemicals(1981)).

이러한 시험을 위해서는 충분한 청정도를 유지할수 있는 동물 사육환경 (Barrier system)과 흡입장치 및 병리검사등의 연구 장비와 관련 설비류등 종합적인 system의 조화가 매우 중요하며, 이의 충분한 운영기술이 뒷받침 되어야 한다.

본 연구에서는 유기용제의 피부흡수 연구를 위해 Tsuruta 등 (1987)이 고안한 소형 (내부용적이 6리터인 유리재료의 chamber 2기) chamber를 활용하여 흡입폭로 시험장치를 만들고, generator등 흡입시험 system에 대한 농도, 온도, 압력, 환기등의 물리적 기능을 조절 검토한 후 소동물인 mouse를 이용 2-bromopropane이 주성분인 solvent #5200에 대해 급성흡입독성을 연구 하였다.

OECD Test Guidelines(1981)에 의하면 “흡입독성 시험시 실험동물의 용적은 chamber용적의 5%를 초과하지 않도록” 권장하고 있으며, 일본 환경조절실험실위원회에서는 동물사육시 mouse 1마리당 필요 기적을 0.085 m^3 로 권장하고 있다 (Shirasu 등. 1975).

따라서 Inhalation chamber(0.012 m^3)내 최대한의 기적을 확보하기 위해 mouse를 이용 각 시험농도 group별 압, 수 3두씩 분리하여 실험 하였다.

chamber내 환기는 분당 2.7-3.2리터를 공급하므로써(시간당 13.5-16회 해당) OECD Test Guidelines에서 권장하는 시간당 12-15회의 환기량 기준에 접근할수 있었다.

시험물질 폭로 농도를 균일하게 제어하기 위해 gas generator의 온도와 압력을 일정하게 유지할 필요가 있어, 온도 ± 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 이하 컨트롤이 가능한 냉각 순환식 water bath를 사용하고 시험물질 bubbling용 공기는 bombe용 압축공기를 사용 20 psi의 일정한 압력으로 회석공기를 generator에 공급 할수있게 했다.

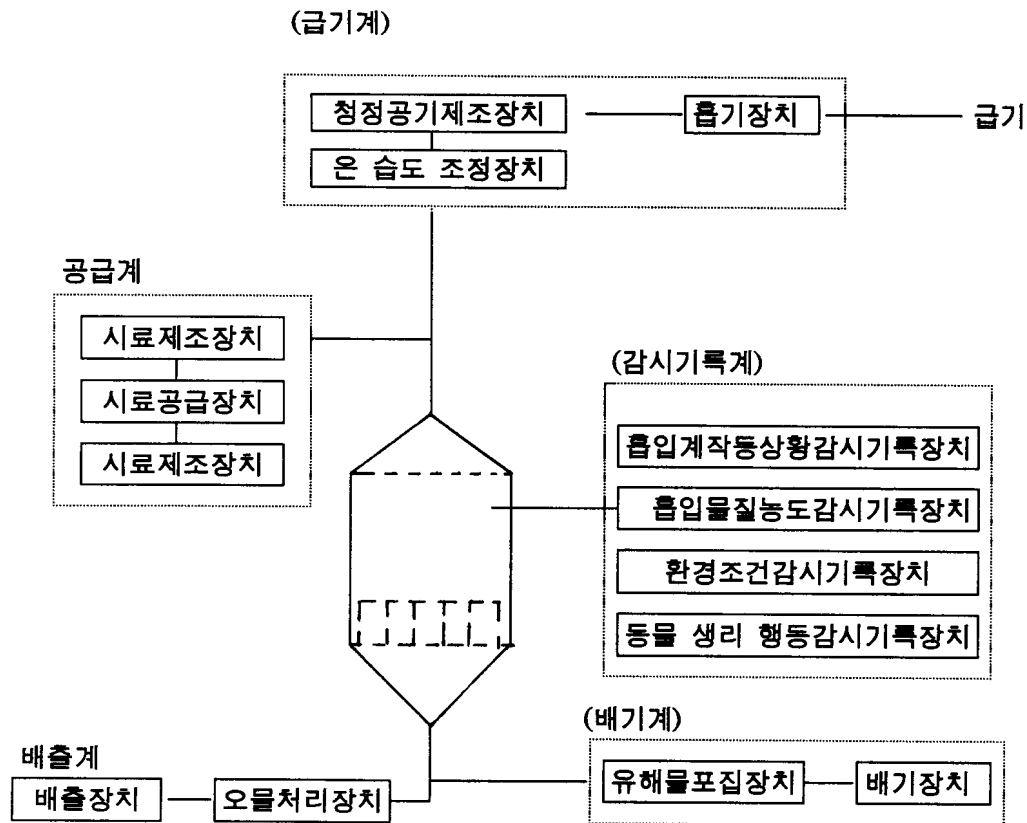


Fig. 6. System for Inhalation Toxicity Experiment

또한 monitoring에 있어 chamber내 기체상의 시험물질을 sampling하기 위해 gas tight syringes를 사용하고 sampling에 대한 error를 최소화 하기 위해 sampling의 위치(동물 호흡기 위치) 및 nozzle size (내경 1mm), gas sampling량 (20 μ l)등을 검토하여 II장 재료 및 방법에서 제시된 monitoring조건을 설정 하였다.

특히 gas sampling에 있어서 gas tight syringes를 사용하는 방법의 숙달과 gas tight syringes의 기밀성, sampling용량의 재현성등 제품의 품질이 매우중요 하였으며, sampling의 방법과 양, syringes의 종류에 따라 15-200 %이상의 변화를 보였다(표준gas를 이용 농도재현성 시험결과).

회수율 실험에서는 Table 4와 같이 농도가 높을수록 회수율이 낮은 이유는

2-bromopropane의 증기압이 20 ℃에서 175 mmHg이므로 이론적으로는 1기압 20 ℃에서 187,166 ppm의 유지가 가능하나 실제 고농도 (40,000ppm)가 될수록 100 % 기화가 되지 못하는데서 일어난 결과라고 판단된다.

따라서 본연구에서 사용된 시험물질의 폭로농도 범위인 25,000-40,000 ppm범위에서 측정된 2-bromopropane의 회수율은 평균 93.17 ± 3.51 %로 나타났으며 동일 농도에 대해서는 5%이내의 재현성을 유지하였다.

시험물질 선택에 있어서 시약을 원칙으로 하였으나 최근(1995, 10.) 건강장해 발생 등의 문제점과 2-bromopropane의 순도를 분석한 결과 직업병발생 원인물질인 Solvent #5200이 2-bromopropane의 시약 (Tokyo chemical, Special grade)의 순도와 대등하여 (Table 1 참조) Solvent #5200을 시험물질로 선택 하였다.

또한 이를 GC-MS 및 GC로 분석한 결과 Fig. 2 및 Table 1과 같이 2-bromopropane이 99.01%로 분석되어 Solvent #5200을 급성흡입독성 시험물질로 사용하고 이의 시험결과를 통해 2-bromopropane의 독성 평가 자료로 활용이 가능할 것으로 판단 하였다.

실험동물에 있어서 ICR mouse를 선택한 이유는 일반독성시험을 처음으로 시작할때 자연 발생 병변등의 자료가 풍부하여 일반적으로 많이 사용하며, 특히 이번 실험에서는 소형 흡입챔버로써 챔버 용량이 작아 (내부용적 6리터용 2기) 소동물인 mouse를 선택 하였다.

폭로농도는 1군이 평균 26,604 ppm, 2군이 30,771, 3군이 31,684, 4군이 32,492, 5군이 34,651 ppm순으로 나타 났으며 동물의 사망은 2군에서 수컷 2두, 3군에서 수컷 1, 암컷 3두, 4군과 5군은 암,수 각3두씩 전량 사망 하였으며 사망 시기는 시험물질 폭로중이 대부분 이었고 1예는 하루경과 후 사망하였다. 그리고 생존동물은 24시간내에 대체로 운동량을 회복 하였다. 사망율에서 보면 군별 실험동물 수가 적어 암컷과 수컷의 치사농도는 2-bromopropane의 영향에 의해 희생된 암컷과 수컷의 수를 합하여 LC_{50} 를 산출했다.

즉, ICR Mouse를 이용한 급성흡입(4시간)독성시험에서 2-bromopropane 과반수치사농도 (LC_{50})는 Table 8의 시험결과에 의거 31,171 ppm (95%신뢰한계 ; 29,440 - 31,811 ppm)으로 평가 되었다.

이는 Gigiena (1974)의 연구결과(LC₅₀;7,159 ppm)와 비교할때 상당한 차이를 나타내고 있다. 물론 Gigiena가 사용한 실험동물은 포유동물이라 하였으며 폭로시간에 대해서도 명확하지 않아 대등한 비교는 할수 없지만 일반적(OECD Test guidelines)으로 급성흡입독성 시험에서는 Rat사용을 기준으로 하며, 폭로시간은 4시간이상(일반적으로 4 - 6 시간)으로 하고 있다. 그리고 2-bromopropane과 유사한 물질의 Methyl bromide의 경우 토끼를 이용한 흡입시험(1시간)에서 최저치사농도(Lowest published lethal concentration, LCL_o)는 6,425 ppm이며, Molmote를 이용한 Ethyl bromide의 급성흡입 시험에서는 LCL_o가 2,200 ppm이며, 12,000 ppm(270분간)에서 약간의 사망예와 병리 조직학적 변화가 있었다고 (産業中毒便覽, 1994) 밝히고 있다.

따라서 본 연구에서 밝혀진 2-bromopropane의 과반수 치사농도(LC₅₀) 31,171 ppm은 새로운 연구결과로 밝혀졌으며 이 물질에 대한 일반독성 평가의 자료로 활용하고, 생식독성 및 아만성 또는 만성 흡입독성시험등 다음단계 시험을 위한 농도 설정에 있어서 중요한 자료가 될 것이다.

LC₅₀는 화학물질의 독성평가를 위한 최소한의 지표로서 우리나라의 환경처 유독물 분류기준(1994)에 의하면 LC₅₀가 2,000 ppm이하 이면 유독물로 분류하고, 100 ppm이하 는 특정유독물질로 분류하고 있다. 이를 기준으로 할때 2-bromopropane은 30,000 ppm 수준으로, LC₅₀을 기준한 일반독성은 강하지 않는 물질로 나타났다.

그러나 2-bromopropane을 주성분으로 한 Solvent #5200 사용 공정에서 근무하는 여성 근로자에게서 난소부전과 재생불량빈혈성, 그리고 남성 근로자에게는 정자생성세포 기능 저하등의 건강장해 관련 물질로 추측 하는등(한국산업안전공단, 1995.10) 생식독성이 있는 물질로 추정되고 있으므로 본 연구에서 완성된 흡입폭로 시험장치와 급성흡입독성 (LC₅₀) 결과를 이용 2-bromopropane의 생식독성 및 반복투여독성 시험등 생식독성 관련 규명을 위해 활용 하고자 한다.

이때 생식독성 시험등을 위한 시험조건 검토에 있어서 주의할 사항으로, Solvent #5200 을 사용하는 공정에서 발생한 직업병에 대한 역학 조사결과를 보면 폭로 4개월 이상의 근로자들로 부터 난소부전등의 영향이 나타나는 것으로 조사(한국산업안전공단, 1995. 10) 되었음을 감안할때 동물실험에서도 장기폭로(최소 1개월 이상)에 의한 평가가 필요하다고 판단된다.

즉, Rat나 mouse를 이용 흡입에 의한 생식독성, 또는 반복투여독성 시험을 위한 시험물질의 농도와 폭로 기간은 본 연구에서 산출된 LC₅₀ (31,171 ppm)와 역학조사에서 나타난 사람에 있어서의 건강장해 발현시기등을 고려할때 시험농도는 LC₅₀의 1/10 수준으로 하며, 폭로기간은 1일 6 - 8시간으로 4주간 이상이 바람직 하다고 판단된다.

V. 결 론

Rat, Mouse 등의 실험동물을 이용, 유기용제를 중심으로한 휘발성 화학물질의 흡입 독성연구를 목적으로 전신 노출형 흡입폭로 시험장치를 설치하고 이의 monitoring 방법에 대해 연구하였으며, 설치한 시험장치를 이용, 2-bromopropane을 주 성분으로 하는 Solvent #5200에 대해 화학물질의 독성평가를 위한 중요한 지표가 되는 과반수치사농도 (LC₅₀)를 중심으로 급성 흡입독성시험을 통하여 다음과 같은 연구결과를 얻었다.

1. 내부용적이 12 ℓ 인 Inhalation chamber를 이용, 시험물질(액상)의 온도 조절과 액체 bubbling 및 압력 과 공기 공급량 조절에 의해 농도 control이 가능한 gas generator를 중심으로 흡입폭로 시험장치를 설치 하였다.
2. 농도 monitoring을 위해 gas tight syringes사용 방법을 도입 하였으며, gas sampling에 대한 평균 회수율은 93.17 %(S.D. $\pm$ 3.51 %) 이었다.
3. Solvent #5200의 주성분은 2-bromopropane으로 이의 함유량은 99.01 % 이었으며 미량의 1,2-dibromopropane이 검출 되었다.
4. 뇨 검사에서는 대조군에 비해 폭로군에 있어서 pH의 저하와 Protein의 상승이 관찰 되었으며 Urobilinogen의 저하 경향도 보였으나 Ketone등의 유의차는 없었다.
5. 체중 변화는 30,000 ppm 수준에서 10 %정도의 감소가 있었으며, 31,000 ppm 이상시 사망(66.7%)과 생존동물에 있어서는 15 %이상의 체중감소가 있었으며, 부검시 까지도 회복되지 않았다.
관찰기간 종료후 실험동물을 부검하고 폐장, 간장, 비장, 신장, 심장, 난소, 자궁, 정소, 뇌하수체등 호흡기 및 생식기를 중심으로 각 장기들에 대해 육안적 병리검사를 실시 하였으나 특이한 변성은 관찰되지 않았다.

6. 2-bromopropane이 주성분인 Solvent #5200의 ICR mouse에 대한 급성흡입(4시간) 독성시험에서 과반수 치사농도(LC₅₀)는 31,171 ppm(95 % 신뢰한계 ;29,440-31,811 ppm) 이었으며, 최저치사농도(LC_{Lo})는 29,528 ppm이하(20,162-30,444 ppm이하), 100 %치사농도 (LC₁₀₀)는 32,905 ppm이상(32,082 - 44,536 ppm이상)로 산출되었다.

IV. 참고문헌

한국산업안전공단 산업보건연구원, 양산LG전자부품(주) 역학조사 보고서, 1995.

Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases. (V/O Mezhdunarodnaya Kniga, 113095 Moscow, USSR) V.1-1957-Volume(issue)/page/year: 18(4),55,1974

Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases. (V/O Mezhdunarodnaya Kniga, 113095 Moscow, USSR) V.1-1957-Volume(issue)/page/year: 20(12),52,1976

Hiroshi Tsuruta, skin Absorption of Organic Solvent Vapors in Nude Mice Jn vivo, Industrial Health, 27: 37-47, 1989.

千友金屬工業株式會社 Material Safety Data Sheet. 19-38, 1994.

Roe, F.J.C., and Path, F.C., Inhalation Tests. in "Modern Trends in Toxicology," Ed. Boyland, E, and Goulding, R., Butterword London, 1968.

Gage, J.C., Experimental Inhalation Toxicity in "Methods in Toxicology," Ed. Paget. G.E., Nankodo Co. Ltd., Tokyo. 1970.

Arito, H. et al. Age-related Changes in Electrocardiographic Responses to Trichloroethylene Inhalation in Conscious Rats, Industrial Health, 32:129-144, 1994.

Jemski, J. V. and Philips, B., Aerosol Challenge of Animals in " Method of Animal Experimentation." Vol. 1, Ed. Gay, W.I., Academic Press. N.Y, 1965.

Inhalation Carcinogenesis. Ed. M.G. Hanna Jr., P. Nettesheim and J.R.Gilbert.V.S. Atomic Energy Commission, 1970.

Drew, R. T. and Laskin, S., Environmental Inhalation Chambers in "Method of Animal Experimentation." Vol. IV., Ed. Gay, W.I., Academic Press. 1973.

OECD Guidelines for Testing of Chemicals. 1981.

McKelvey, J.M. and Hoelsher, H.E.: Apparatus for preparation of very dilute gas mixtures, Anal. Chem., 29:123, 1967.

有藤平人郎. 低濃度 蒸氣混合氣流 發生用 擴散セルの性能. 分析化學 21:1584-1589, 1972.

Cotabish, H.N., Mc Connaughey, P.W. and Mesacr, H.C.: Making Known concentrations for instrument calibration, Am, Ind. Hyg, Assoc. J., 22:392-401, 1961.

Nelson, G.O., Sandt, W.V. and Barry, P.E: A dynamic method for mercury vapor detector calibration, Am. Ind. Hyg. Assoc.J., 26:388-393, 1965.

鈴木秀吉: 有機溶劑かス人體 暴露實驗室, 産業醫學, 10:421-425, 1968.

Frazer D.A. et al. Exposure Chamber for Research in Animal Inhalation, U.S.Public Health Monograph No.57, 1959.

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

Tsuruta H., Iwasaki K. and Kanno S. A method for calculating the skin absorption rate from the amount retained in the whole body of skin absorbed toluene in mice. Ind. Health 25:215-220. 1987.

後藤 稠. 産業中毒便覧. 1994.

Whorton MD. Foliar 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. Pages 527-541 in: Bandbury Report 13: Indicators of Genotoxic Exposure. Cold Spring Harbor Laboratories, 1982.

Rao KS, Burek FJ, John JA, Schwetz BA, Bell TJ. Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in the F344 rat. Toxicol Appl pharmacol, 1981.

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.

환경처, 유독물 분류기준. 1994.

Sato A. Confounding factors in biological monitoring of exposure to organic solvents. Int Arch Occup Environ Health. 1993.

IV. Appendixes

※ 뇨검사 결과

뇨 검사 결과

시료물질 쪽로 전,후 비교

군 별	번 호	시 험 항 목																			
		Blood Sang RBC/ μ l		Bilirubin Bilirubine mg/100ml		Urobilinogen Urobilinogene mg/100ml		Ketones Corps Cetoniques mg/100ml		Protein Proteines mg/100ml		Nitrite Nitrites		Glucose g /100ml		pH		Sp.Gr. Poids specifique		Leucoc -ytes WBC/ μ l	
		전	후	전	후	전	후	전	후	전	후	전	후	전	후	전	후	전	후	전	후
대 조 군	1001	B		B		0.3		6		15		B		B		7.5		1.023		B	
	1002		B		B		0.3		.6		20		B		B		7.7		1.013		B
	1003	B	B	B	B	0.2	0.2	7	6	25	15	B	B	B	B	7	8	1.023	1.013	B	
	2001	B		B		1		5		20		B		B		8		1.023		B	
	2002	B		B		0.8		6		20		B		B		7		1.023		B	
	2003	B		0.2		0.8		6		20		B		B		6.8		1.023		B	
1 군	1101	B	B	0.2	0.2	0.8	B	6	5	30	50	B	B	B	B	7	5.7	1.013	1.013	B	B
	1102	5	B	B	B	0.5	1	7	5	30	50	B	B	B	B	7	7	1.023	1.013	B	B
	1103	B	B	B	0.2	0.6	0.2	8	4	20	40	B	POS	B	B	6.5	5.8	1.030	1.030	B	B
	2101		B		0.2		0.2	7	6		20		B		B		8	1.030	1.013	B	
	2102	B	B	B	0.1	1.2	0.2	8	5	50	50	B	POS	B	B	7	5.5	1.023	1.030	B	B
	2103	B	B	B	0.1	1	0.2	7	6	20	40	B	B	B	B	7	6	1.023	1.030	B	B
2 군	1201	B		B		0.4		7		20		B		B		6.2		1.030		B	
	1202	B	B	B	0.5	0.3	1	5	10	20	100	B	B	B	B	7	7	1.023	1.023	B	25
	1203	B	B	B	0.5	0.3	0.1	6	5	20	100	B	B	B	B	7	5.5	1.023	1.030	B	25
	2201	B	B	B	B	0.7	B	7	10	25	B	B	B	B	B	6.8	6	1.023	1.030	B	B
	2202	10 ↓		0.5 ↓		2		7		7		10		B		7.5		1.013		B	
	2203	B	B	B	B	0.5	1	6	5	15	10	B	B	B	B	7	5.5	1.013	1.030	B	B
3 군	1301	B	B	0.2	B	0.5	0.3	6	6	15	40	B	B	B	B	6.5	8.5	1.030	1.013	B	B
	1302	B	B	B	B	0.4	0.1	8	5	17	100	B	B	B	2MORE	6.8	8	1.030	1.023	B	B
	1303	B	B	B	B	0.5	0.1	8	5	25	100	B	B	B	2MORE	6.8	8	1.023	1.013	B	25
	2301	B		B		B		7		20		B		B		7.5		1.023		B	
	2302	B		B		0.6		7		20		B		B		7.5		1.023		B	
	2303	B		B		0.8		6		15		B		B		7.5		1.013		B	
4 군	1401	B		B		0.7		6		15		B		B		6.8		1.030		B	
	1402	B		B		0.3		7		20		B		B		6.8		1.023		B	
	2403	B		0.2		0.5		7		20		B		B		7		1.023		B	
	2401	B		0.5 ↓		2		25		30		B		B		6		1.023		B	
	2402	B		0.3		1		7		20		B		B		7		1.013		B	
	2403	B		B		0.1		7		30		B		B		7		1.023		B	
5 군	1501	B		0.2		0.7		8		40		B		B		7		1.023		B	
	1502	B																			
	1503	B		0.2		0.7		7		50		B		B		6.8		1.030		B	
	2501	B		0.2		0.8		7		12		B		B		7.5		1.030		B	
	2502	B		B		0.5		7		50		B		B		7		1.023		B	
	2503	B		0.2		B		5		20		B		B		7.5		1.023		B	