

안전분야-연구자료
화 학 연 99-55-125
S-RD-I-99-55-125

Iso-butylalcohol의 흡입독성연구



한국 산업 안전 공단
산업안전보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과 보고서를 1998년 산업안전보건연구원의 연구사업 중 “Iso- butylalcohol의 흡입독성연구”에 대한 최종 결과보고서로 제출합니다.

1998. 12.

주관 연구부서 : 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터

연구 책임자 : 충남대학교 수의과대학 교수 윤효인

공동 연구자 : 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 김현영

산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 임철홍

산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 정용현

산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 정재황

충남대학교 수의과대학 장범수

한국화학연구소 안전성연구센터 하창수

한국화학연구소 안전성연구센터 박종일

한국화학연구소 안전성연구센터 김종춘

목 차

Abstract

I. 서 론	1
1. 연구배경	1
2. 연구 목적	2
II. 재료 및 방법	4
1. 시험물질 및 실험동물	4
2. 동물관리 및 사육환경	4
3. 시험물질 폭로방법	5
4. 흡입챔버내 환경 조건 측정	5
5. 13주간 반복 노출 흡입독성	6
1) 임상증상	6
2) 체중측정	7
3) 사료섭취량 측정	7
4) 안검사	7
5) 뇨검사	7
6) 혈액학 및 혈액 생화학적 검사	7
7) 병리학적검사	8
(1) 부검소견	8
(2) 장기중량	8
(3) 병리조직 검사	9
8) 자료의 통계학적 해석	9

III. 실험 결과	10
1. 흡입챔버내 환경 조건 측정	10
2. 흡입챔버내 시험물질 폭로농도 측정	11
3. Iso-butylalcohol의 13주 흡입독성시험	12
1) 임상증상에 미치는 영향	12
2) 체중변화에 미치는 영향	12
3) 사료섭취량에 미치는 영향	15
4) 안검사 성적	18
5) 뇨검사 성적	18
6) 혈액학 및 혈액생화학적 검사 성적	21
7) 병리학적 검사 성적	27
(1) 부검소견	27
(2) 장기중량	27
(3) 병리조직학적 검사	30
IV. 고 찰	31
V. 결 론	36
IV. 참고문헌	37
IV. Appendixes	43

표 목 차

Table 1. Experimental design for the 13-week inhalation toxicity of iso-butylalcohol in rats	6
Table 2. Environmental condition in the inhalation chamber during theexperiment	10
Table 3. Concentration of iso-butylalcohol by exposure groups	11
Table 4. Urinary analysis in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	19
Table 5. Urinary analysis in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	20
Table 6. Hematological results in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	22
Table 7. Hematological results in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	23
Table 8. Serum biochemical values in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	25
Table 9. Serum biochemical values in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	26
Table 10. Relative organ weight of male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	28
Table 11. Relative organ weight of female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	29

그림 목차

Fig. 1. Body weight changes in male rats during a 13-week period of iso-butylalcohol inhalation	13
Fig. 2. Body weight changes in female rats during a 13-week period of iso-butylalcohol inhalation	14
Fig. 3. Feed consumption in male rats during a 13-week period of iso-butylalcohol inhalation	16
Fig. 4. Feed consumption in female rats during a 13-week period of iso-butylalcohol inhalation	17

Abstract

The purpose of this study was to investigate the toxic effects of iso-butylalcohol on Sprague-Dawley rats which were treated 6 hours a day, 5 days a week for 13 weeks by inhalation.

The results were as follows:

1. 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 terminal of the inhalation toxicity test .
2. 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.
3. Acute mean lethal concentration (LC_{50}) of iso-butylalcohol was observed to be more than 3,000 ppm. No observed adverse effect level (NOAEL) of iso-butylalcohol was 3,000 ppm in rats under the inhalation of 6 hours a day, 5 days a week for 13 weeks.

In conclusion, LC₅₀ of iso-butylalcohol was more than 3,000 ppm, and its NOAEL 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.

I. 서 론

1. 연구배경

산업이 복잡·다기하게 됨에 따라 산업현장에서 사용되고 있는 화학물질의 수효와 총량이 현저하게 증가되었고 현장 근무 근로자들에 대한 노출 또한 비례됨으로써 직업병 발생이 증대될 개연성을 내포하고 있다. 특히 세척제는 기계·금속·전자 산업 등을 포함한 다양한 공정에 필수적으로 사용되고 있는 자재로서 사용빈도가 높기 때문에 근로자 위생 측면상 매우 주요하게 다루어지고 있다. 종래에 주로 사용되었던 세척제인 n-hexane, 가솔린, 신나 등은 인화성이 높아 작업장 화재의 위험 및 화상 등의 안전사고가 크게 문제되었다. 따라서 불연성 할로젠 화합물인 trichloroethylene 등이 세척제로 사용되게 되었는데 독성이 강하여 유사물질인 trichloroethane에 그 자리를 넘겨주었으나 이 또한 독성이 문제될 뿐 아니라 지구 온난화 계수가 높은 이유에 의해 선진국에서는 사용이 제한되고 있다. 불소화합물인 CFC 및 HCFC는 독성이 낮으면서 휘발성이 강하고 세척력이 뛰어나기 때문에 세정제로서 적합한 것으로 평가되었으나, 오존층을 파괴시키는 것으로 밝혀지게 되므로써 새로운 대체 세척제의 개발이 요구되어 오던 중 2-bromopropane이 사용되게 되었는데 근로 여성에서 난소기능저하, 남성에서 정자생성감소 등의 생식독성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 상기에서 살펴본 바와 같이 안전하면서도 세정력이 뛰어난 대체 세척제의 개발은 아직껏 미흡한 실정이라 볼 수 있다.

Iso-butylalcohol (IBA)은 isobutanol, 2-methyl-1-propanol 등으로 명명되며, 분자식은 $C_4H_{10}O$ 이며 CAS NO. 78-83-1로서 수성가스 및 프로필렌을 원료로 하는 요오드화 반응에 의하여 2-ethylhexanol을 제조할 때 부생하는데, 분자량 74.14, 융점 $-108^{\circ}C$, 비점 $107^{\circ}C$, 인화점 $27.8^{\circ}C$, 비중 0.806 ($15^{\circ}C$)의 물리화학적 특성을 가지고 있는 무색의 액체로서 산업적으로 침지·세척제, 유기합성용제, 도료 용제, 도료 제거제, 과일 에센스 제조, 향료 등의 용도로 다양하게 사용되고 있다. 이 물질은 세척력이 뛰어나며, 공정상에 적용이 용이하고, 건조속도가 빠르며, 안정하며, 가격이 저렴하며, 오존층 파괴 및 지구 온난화 등의 문제점을 야기하지 않는 등 대체 세척제가 갖추어야 할 요건을 충족하고 있다. 현재, IBA의 국내 화학물질 유통량 순위 288위로서 적지 않은 양이 유통되고 있으며 그 사용량은 해마다 증가하는 추세에 있어, 산업현장에서 세척제 용도로도 사용될 수 있음을 유추하여 볼 수 있으나 이에 대한 자세한 정보는 조사되어 있지 않다. 한편, IBA의 독성에 관한 연구는 해외에서 극히 제한적으로 이루어져 있는데, 피부 및 안점막에 대한 자극성, 발암성, 돌연변이원성 등이 있는 것으로 보고되어 있다.

IBA의 독성에 관한 국내 연구는 전무하다. 휘발성이 강한 IBA를 근로자가 취급할 때 문제가 될 수 있는 흡입독성을 포함한 일반 독성에 관한 연구는 해외에서도 거의 이루어져 있지 않고 있다.

2. 연구 목적

세척제는 다양한 산업공정에 필수적으로 사용될 수밖에 없는 물질이기 때문에 근로자에게 안전하면서도 세척력이 우수하고 저렴한 환경친화적인 세척제의 개발이 긴요하게 요구되고 있다. 일반적으로 알코올류는 탄소수가

크면 클수록 그 독성이 증대되는 것으로 알려져 있는데, 이러한 의미에서 탄소수 4개의 IBA는 독성의 관점에서 보면 상대적으로 크지 않을 것으로 생각될 수 있어 세척제로서 검토가 요망된다. 특히 지금까지 세척제로 많이 사용되어 왔던 CFC 등의 할로겐 화합물은 오존층을 파괴한다든지 지구 온난화를 가속시키는 등 환경 유해성을 나타내는 것을 참고할 때 IBA는 환경적 관점에서도 유리하다 할 수 있겠다. 한편, IBA는 우리나라에서 화학물질 유통순위의 관점에서 보더라도 적지 않게 사용되고 있는 물질 (유통순위 288위)로서 산업독성학적으로 체계적인 평가가 요망된다 하겠다. 그러나 IBA는 휘발성이 큰 물질이기 때문에 근로자가 이를 취급할 때 흡입을 통하여 건강장해를 야기시킬 수 있으므로, 흡입독성에 대한 평가가 우선적으로 고려되어야 할 것이다.

따라서 본 연구의 목적은 랫드에 IBA를 13주간 반복 흡입 노출시켰을 때 나타날 수 있는 독성을 검토함으로써 반수치사농도 (LC_{50}) 및 무영향량 (NOAEL)을 구하고, 작업환경 노출기준 (TLV) 설정을 위한 기초자료를 제공하는 데에 있으며, 궁극적으로 작업장 근로자의 건강장해를 예방하고자 한다. 한편, 본 연구의 부가적 목적으로는 전 시험과정을 OECD 화학상품 시험가이드라인의 “반복투여흡입독성”을 참조하여 국내 실정에 맞추어 시험 SOP를 구체적으로 작성하고 이에 따라 시험을 실시함으로써 흡입독성 시험에 대한 체계적인 GLP 국내 흡입독성시험의 국제 경쟁력을 강화하고자 한다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물

시험물질인 iso-butylalcohol (IBA)은 대정화금주식회사 (서울)에서 구입한 시약용 1급 (Test No. dj80218M)을 기화하여 사용하였으며 회석시에는 Hepa filter를 통과시켜 정화된 청정 공기를 이용하였다. 실험동물은 암·수 각각 5주령의 특정병원체 부재 (SPF)의 Sprague-Dawley 랫드를 (주)대한 실험동물센터 (음성)로부터 분양받아 barrier system의 동물실험실에서 1주간 순화시킨 후 건강하고 발육이 양호한 동물을 실험에 공여하였다. 군분리시 실험동물의 체중은 수컷은 171.23 ± 4.83 g, 암컷은 139.24 ± 5.06 g이었다.

2. 동물관리 및 사육환경

순화과정을 거친 후 시험군 상호 체중 편차가 최소화되도록 “ㄷ”자법을 이용하여 1 대조군, 3 폭로군으로 분리한 후, 4대의 흡입챔버 (inhalation chamber)에 각각 할당시켰다. 흡입챔버내에 5연식 금망케이지를 이용하여 동물을 수용하였는데 한 마리씩 개체별로 사육 및 흡입독성시험이 가능하도록 하였다. 전 시험기간 중 정화된 청정공기 (분진농도 Class 10,000 이하)가 연속 공급되었으며, 온도는 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도는 40-70%, 환기회수는 11~15 회/시간, 압력은 5-15 mmAq (음압), 조명은 150~300 Lux로 12 시간 (오전 9시~오후 9시)의 조건이 유지되는 barrier system에서 사육 및 시험을 실시하였으며, 사료는 실험동물용 방사선멸균사료 (명진기계상사 실험동물사업부)를, 음수는 자외선멸균 정제수를 자동급수시설을 이용하여 제한없이 섭취하도록 하였다.

3. 시험물질 폭로방법

시험물질의 폭로는 용적 1 m³의 흡입챔버 (Model No. SIS-20RG, Sibata Co., Ltd., Japan)와 유기용제 흡입시험시설을 이용하여 전신평로에 의한 경기도 흡입에 의하였다. 시험군별 폭로농도는 문헌조사 및 예비실험을 통하여 반복투여흡입독성을 위한 농도를 설정하였다. 시험물질의 폭로방법은 가스 발생기 (Model No. VG-4R, Sibata Co., Ltd., Japan)를 이용하여 시험물질을 기화시킨 후 일정량을 청정공기와 혼합하여 설정농도로 조절한 후 흡입챔버내에 있는 실험동물에 전신 폭로시켰다.

4. 흡입챔버내 환경 조건 측정

시험물질 폭로 중 각 군별 흡입챔버내의 환경조건들을 측정하였다. 온도, 습도, 압력, 환기량은 챔버내 부착된 센서와 환경제어장치 (Model No. ICS-20RG, Sibata Co., Ltd., Japan)를 이용하여 30분마다 측정하였으며, 시험물질의 농도는 자동 시료 채취 장치가 부착된 GC (Model No. GCS-14PFFS, Shimadzu Co., Ltd., Japan)로 매 15분 간격으로 측정하였다. 이 때 표준물질을 기화시킴에 의해 만들어진 표준가스로서 검량선을 작성하였다. 즉, air pump (APN-110KV-1, Iwaki Co., Ltd., Japan)와 gas meter (DC-2A, Sinagawa Co., Japan)를 이용하여 시험농도별로 깨끗한 공기 7 리터를 10 리터용 teflon bag에 정확히 충전시킨 후 IBA 표준시약 (Test No. dj80218M, 대정화금주식회사, 서울)의 일정량을 마이크로실린지로 teflon bag에 주입시켜 충분히 기화시킨 후 이를 표준가스로 하였다. 분석에 사용한 GC의 조건은 FID를 검출기로, 컬럼은 silicon DC-200 15% Chromosorb (길이: 0.5 m)의 것을 사용하였으며, 오븐 온도는 100℃, 주입구 온도는 150℃, 주입량은 1 μl로 하였다.

5. 13주간 반복 노출 흡입독성

13주간 반복 노출 흡입독성에 사용한 실험동물은 Table 1에 나타낸 바와 같이 암·수 각 10마리를 한 군으로 하고, IBA의 농도는 대조군은 0 ppm, 그리고 폭로군은 333 ppm, 1,000 ppm, 3,000 ppm으로 각각 설정하였으며, 모든 폭로군은 해당 IBA 농도를 1일 6 시간씩 주 5 일, 13주 동안 반복 노출시켰다.

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

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N	Animal No.
Iso-butylalcohol	Group 0 (Control)	0	M	10	1001-1010
			F	10	2001-2010
	Group 1 (Low)	333	M	10	1101-1110
			F	10	2101-2110
	Group 2 (Medium)	1,000	M	10	1201-1210
			F	10	2201-2210
	Group 3 (High)	3,000	M	10	1301-1310
			F	10	2301-2310

1) 임상증상

검역 및 순화기간은 매일 1회 모든 동물에 대해 일반상태를 관찰하였고, 폭로기간동안 매일 폭로개시전에 동물의 사망유무를 확인하였으며, 폭로종료 후에 운동성, 외관, 일반증상 등에 대하여 관찰하였다.

2) 체중측정

동물입수 및 순화 기간 종료후 군분리시에 체중을 측정하였으며, 폭로기간 중에는 주 1 회 모든 동물에 대해 체중을 측정하였다.

3) 사료섭취량 측정

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

4) 안검사

시험물질 폭로 최종 주에 1회 육안적으로 안검사를 실시한 후, slit lamp (SL-5, Kowa, Japan)를 이용해 외안을 검사하였으며, 안저카메라 (RC-2, Kowa, Japan)를 이용해 내안 및 안저부의 이상유무를 관찰하였다.

5) 뇨검사

시험물질 폭로 종료후 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 요당을 검사하였다.

6) 혈액학 및 혈액 생화학적 검사

실험동물에 대해 시험물질 폭로 종료 하루전 절식시켰으며, 부검시 후대

정맥에서 혈액을 채취하여 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균 적혈구용적 (mean corpuscular volume, MCV), 혈소판, 평균혈소판용적 (mean platelet volume, MPV), 임파구, 중정도 백혈구 (MID, mid range population in leucocyte), 과립구 등을 혈구자동측정기인 Sereno System 9118 (Sereno Co., Ltd., U.S.A.)를 이용하여 측정하였다. 혈액생화학치는 아스파테이트아미노트랜스페라제 (aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노트랜스페라제 (alanine aminotransferase, ALT), 알칼라인포스파타제 (alkaline phosphatase, ALP), 글루코스, 알부민, 요소질소, 단백질, 트리글리세라이드, 유산탈수소효소 등을 대상으로 자동 혈액생화학분석기인 550 Express (Ciba Corning Co., U.S.A.)를 이용하여 분석하였다.

7) 병리학적검사

(1) 부검소견

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

(2) 장기중량

육안적 검사를 실시한 후 모든 동물의 흉선, 부신, 정소 (난소), 심장, 폐, 신장, 비장, 간장, 뇌, 뇌하수체 등의 장기중량을 측정하고 이를 해당 동물 체중 100 g에 비례한 상대중량으로 표시하였다. 폭로군의 상대중량과 대조군의 그것과 비교 분석하여 장기중량에 미치는 영향을 관찰하였다.

(3) 병리조직 검사

혈액 분리 후 모든 동물을 부검하여 1차적으로 육안적 관찰을 실시하였으며, 정소 (난소), 비장, 췌장, 신장, 부신, 간, 폐, 흉선, 심장, 기관, 식도, 갑상선, 뇌, 뇌하수체, 안구, 유선, 피부 등의 장기를 적출하여 병리조직 검사를 실시하였다. 정소는 Boulin액에, 안구는 Davidoson액에 고정하였고, 나머지 장기는 10% 중성 포르말린액에 고정한 후, 일상적인 조직표본과정을 거쳐 H&E 염색하여 광학현미경을 통하여 검경하였다.

8) 자료의 통계학적 해석

체중, 사료섭취량, 혈액학적검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 등에 미치는 시험물질의 영향에 대한 통계학적 분석은 Student의 t -test를 이용하여 유의수준 0.05에서 양측검정을 실시하였다.

Ⅲ. 실험 결과

1. 흡입챔버내 환경 조건 측정

13주간 반복 투여기간 중 각 군의 흡입챔버내 온도, 상대습도, 압력, 환기량의 일일 평균치는 Appendix 1, 2와 같이 측정되었으며, 이를 요약한 결과를 Table 2에 나타내었다. 챔버내 환기량은 207.77 ± 2.62 ℓ/min 으로 흡입챔버내 용량이 1,000 ℓ (1 m^3)임을 이용하여 환기횟수를 구하였을 때 시간당 환기 횟수는 12.14~12.78 회가 유지됨을 알 수 있었으며 온도는 $23.63 \pm 0.94^\circ\text{C}$, 습도는 $59.15 \pm 0.87\%$, 압력은 -10.09 ± 0.20 mmH_2O 등으로서 각 조건별로 설정된 범위에 들었다.

Table 2. Environmental condition in the inhalation chamber during the experiment

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
T ($^\circ\text{C}$)	23.83 ± 2.62	23.30 ± 0.88	23.53 ± 0.93	23.89 ± 0.98
RH (%)	62.87 ± 7.86	58.89 ± 8.72	58.08 ± 8.75	56.78 ± 8.35
P (mmH_2O)	-10.04 ± 0.15	-10.02 ± 0.13	-10.18 ± 0.24	-10.13 ± 0.23
R (ℓ/min)	207.79 ± 2.62	207.08 ± 2.01	207.64 ± 2.20	208.58 ± 3.27

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

All data values are expressed as total mean $\pm$ SD from the 13-week data..

2. 흡입챔버내 시험물질 폭로농도 측정

폭로 중 각 투여군의 흡입챔버내 시험물질 농도를 일일 평균치와 폭로기간 중 총 평균 농도 변화를 Appendix 3에 나타내었으며, 13주간 폭로농도의 최고치와 최저치 및 총평균을 Table 3에 표시하였다. 측정된 결과는 설정치의 $\pm 1.0\%$ 이내의 범위의 시험물질 농도가 실험동물에 폭로되었음을 알 수 있었다.

Table 3. Concentration of iso-butylalcohol by exposure groups
Unit: ppm

Groups	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean $\pm$ SD
Control	—	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Group 1	333	329.80	338.63	333.12 $\pm$ 1.99
Group 2	1,000	989.10	1058.20	1008.53 $\pm$ 11.36
Group 3	3,000	2905.30	3209.60	3005.73 $\pm$ 36.12

3. Iso-butylalcohol의 13주 흡입독성시험

1) 임상증상에 미치는 영향

시험물질 폭로 전 기간에 걸쳐 어떤 동물도 사망하지 않았으며, 또한 시험물질에 기인된 특이한 임상증상도 관찰되지 않았다.

2) 체중변화에 미치는 영향

폭로기간 중 암, 수동물의 주 1회씩 측정한 결과를 Appendix 4, 5에 표시하였으며, 폭로일정별 일일 체중 변화량은 Fig. 1, 2와 같이 나타났다. 폭로 13주 동안 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 인정되지 않았다.

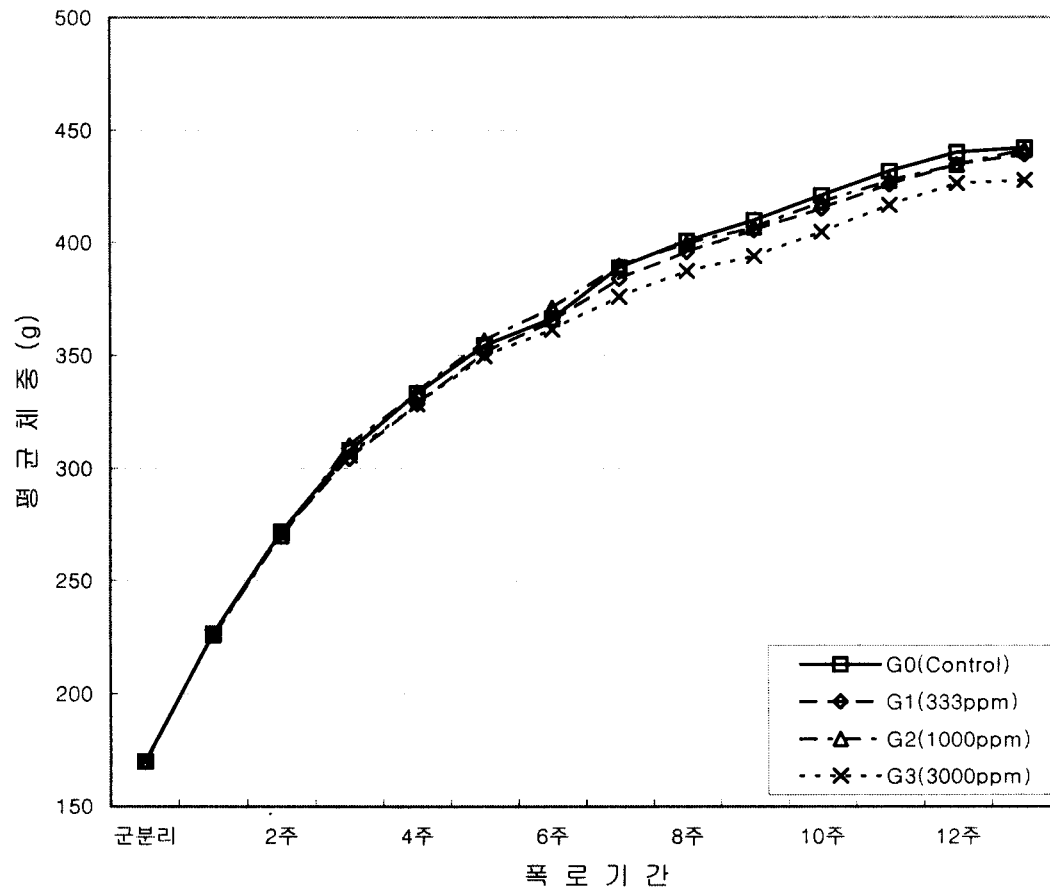


Fig. 1. Body weight changes in male rats during a 13-week period of the iso-butylalcohol inhalation.

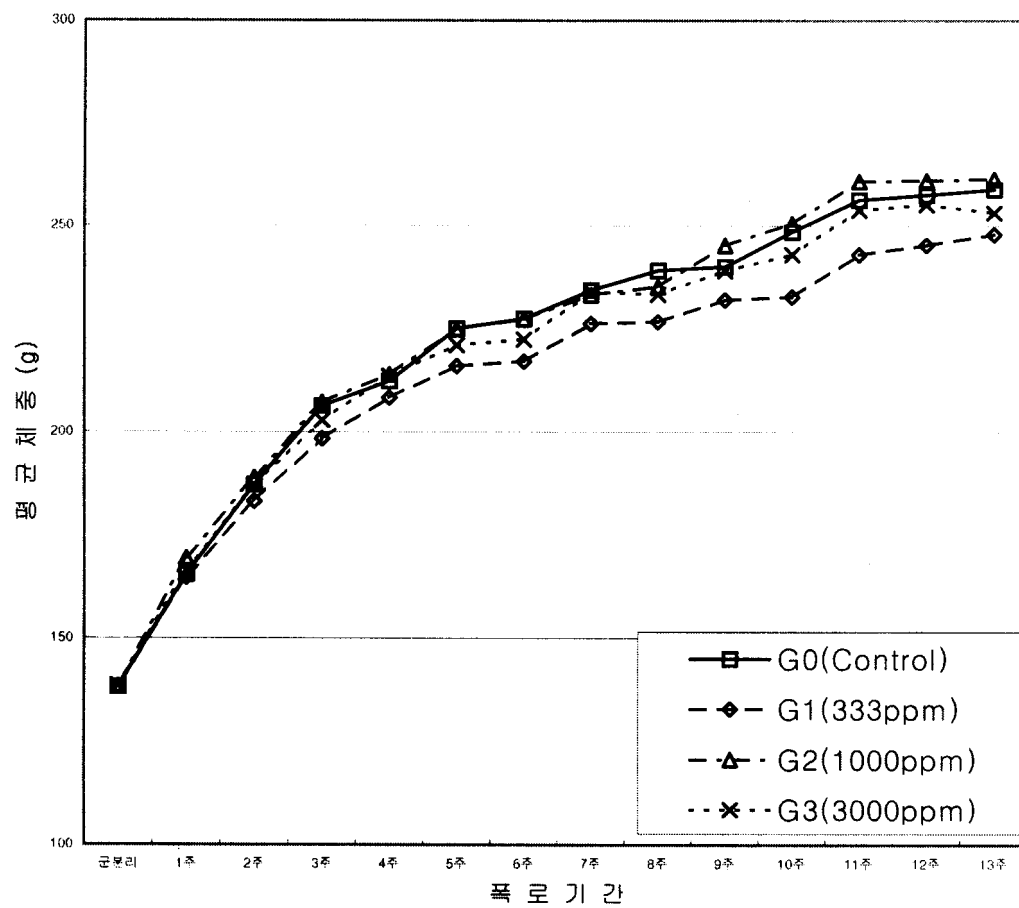


Fig. 2. Body weight changes in female rats during a 13-week period of the iso-butylalcohol inhalation.

3) 사료섭취량에 미치는 영향

폭로기간 중 암, 수 동물의 사료섭취량을 주 1회 관찰하였는데, 1일간의 사료공급량과 잔량을 측정하며 그 차이를 1마리당 평균 섭취량 (g/rat/day)으로 하였다. Appendix 6, 7에 전 개체의 1일 사료섭취량 (g/rat/day)을 나타내었으며, 시험군별 1일당 사료섭취량의 변화를 Fig. 3 과 4에 요약하였다. 시험물질 폭로군별 동물 1마리당 사료섭취량(g)의 총 평균은 수컷의 경우 대조군은 22.12 ± 1.85 g/일, 저농도폭로군은 21.65 ± 1.87 g/일, 중농도폭로군은 21.86 ± 2.05 g/일, 고농도폭로군은 21.65 ± 2.20 g/일이었으며, 암컷의 경우 대조군은 15.40 ± 1.65 g/일, 저농도폭로군은 14.84 ± 1.87 g/일, 중농도폭로군은 15.38 ± 1.76 g/일, 고농도폭로군은 14.86 ± 1.68 g/일이었다. 대조군을 기준하여 폭로군에서의 사료섭취량은 다소 감소하는 경향을 나타내었으나 용량상관성이 없었으며 특히 통계학적으로 유의한 차이가 인정되지 않았다.

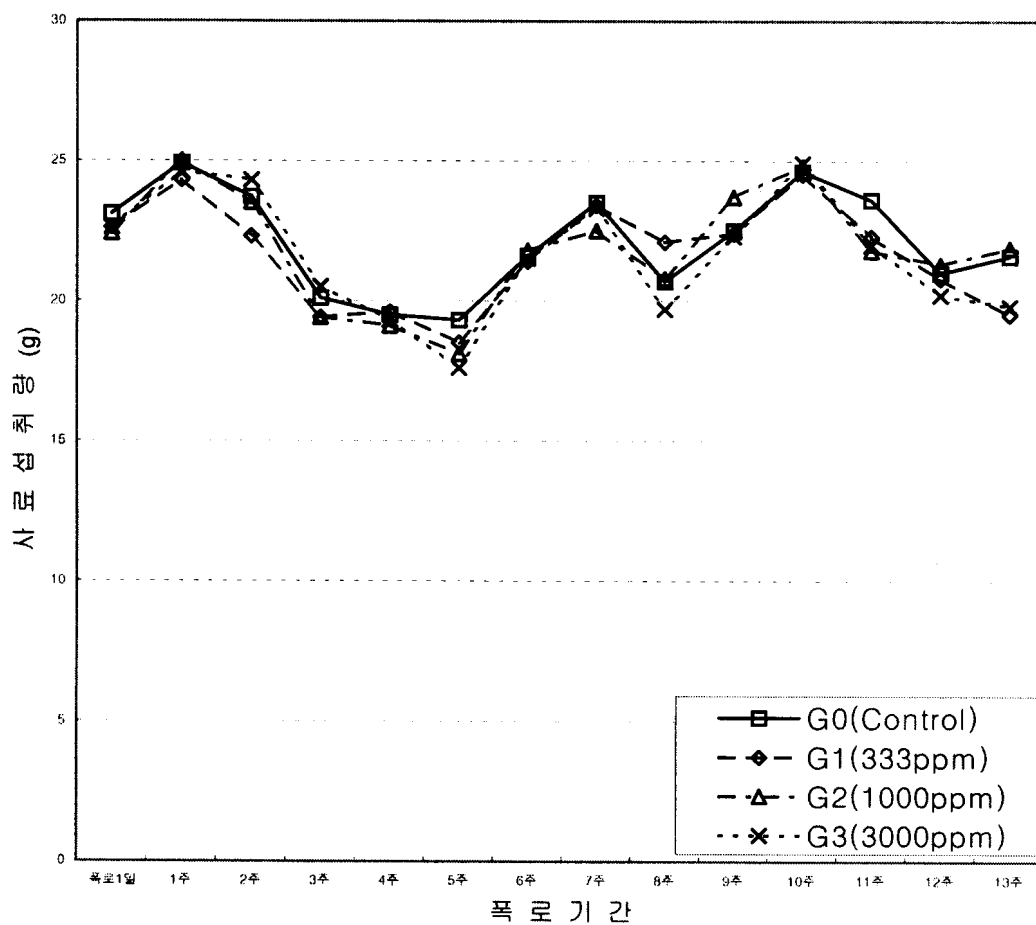


Fig. 3. Feed consumption in male rats during a 13-week period of the iso-butyralcohol inhalation.

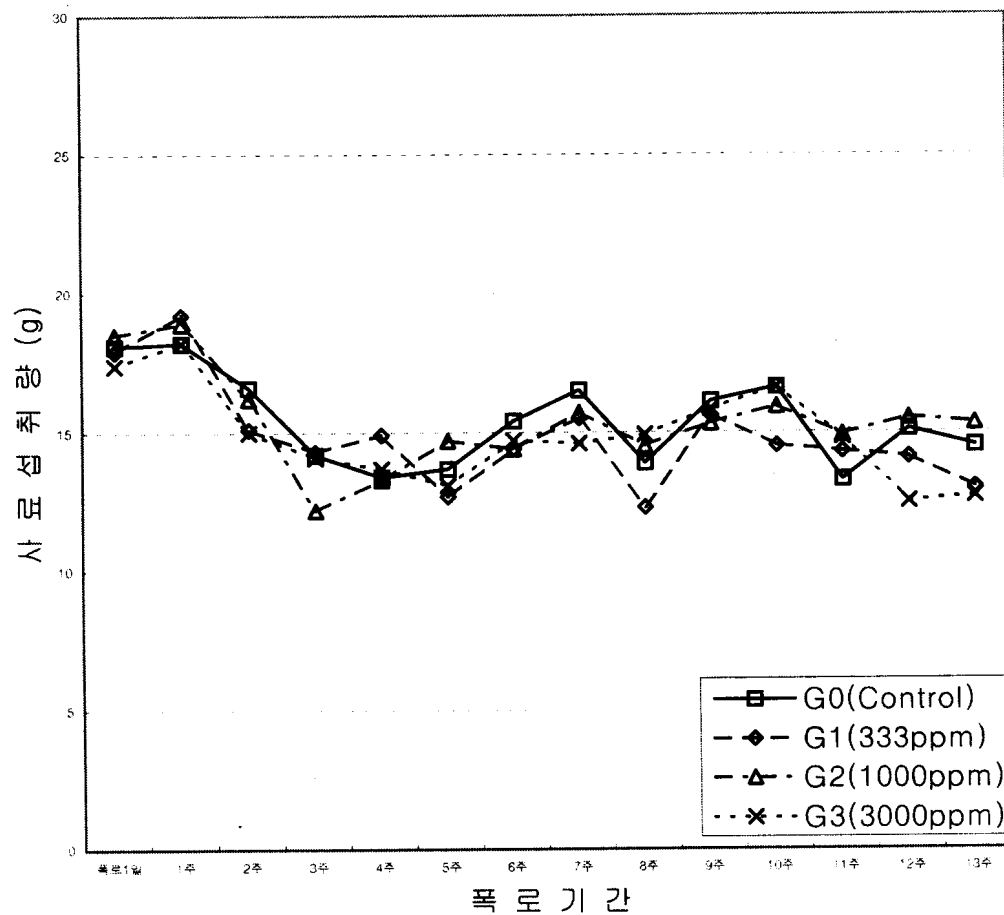


Fig. 4. Feed consumption in female rats during a 13-week period of the iso-butylalcohol inhalation.

4) 안검사 성적

시험물질 폭로 최종 주에 시험 전 동물을 대상으로 육안적으로 각막, 홍채, 수정체, 결막 등을 관찰하였으나 이상을 나타낸 동물은 한 마리도 발견되지 않았다. 정밀 안검사를 실시하기 위하여 산동제 (Homatropine)를 점적한 후 slit lamp (SL-5, KOWA, Japan)를 이용해 외안 검사를 실시하였으나 이상 동물은 없었으며, 검안경을 이용한 안저검사상에도 특이한 소견은 관찰되지 않았다.

5) 뇨검사 성적

시험물질 폭로 최종주에 실시한 뇨검사 결과를 Table 4, 5에 표시하였다. 모든 시험물질 폭로군과 대조군에서 요의 색도는 정상적이었다. 요중 글루코스, 유로빌리노젠, 빌리루빈은 대조군 및 폭로군 모두에서 정상 또는 음성 반응을 보였다. 아질산은 암컷 저농도 폭로군 한 마리에서 양성을 나타내었을 뿐 그 밖의 모든 동물에서 측정되지 않았다. 요의 pH는 전 동물이 7~9로 고른 분포를 보였다. 단백질 및 케톤체의 경우 폭로군이 대조군보다 음성의 경우가 많았다.

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

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

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

2) 0: negative
1: positive

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

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

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

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

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

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

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

Table. 5. Urinary analysis in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Sex		Female			
Dose (ppm)		0	333	1,000	3,000
1) Leucocyte	0	6	7	5	4
	1	3	2	2	5
	2	1	1	1	1
	3	0	0	0	0
2) Nitrite	1	10	9	8	10
	2	0	1	0	0
3) pH	1	3	1	1	3
	2	5	8	6	6
	3	2	1	1	1
4) Protein	0	8	9	8	9
	1	2	1	0	0
	2	0	0	0	1
	3	0	0	0	0
5) Glucose	0	10	10	8	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
6) Ketone	0	5	4	7	6
	1	5	6	1	4
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
7) Urobilinogen	0	10	10	8	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
8) Bilirubin	0	10	10	8	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
9) Occult blood	0	10	10	7	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	1	0
	3	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/dl
2: 100 mg/dl
3: 500 mg/dl

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

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

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

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

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

6) 혈액학 및 혈액생화학적 검사 성적

폭로 종료 하루전 절식시킨 후 ethyl ether로 마취시켜 채혈한 혈액에서 각종 혈액학적 파라미터를 측정하였으며 그 결과를 Table 6, 7에 나타내었다. 수컷의 저농도폭로군 (333 ppm)이 대조군에 비하여 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 평균혈소판용적, 임파구, 과립구, 중정도 백혈구 등이 차이를 나타내었으며 ($p < 0.05$), 고농도폭로군 (3,000 ppm)에서는 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 혈소판에서 유의차가 인정되었으나 ($p < 0.05$), 중농도폭로군 (1,000 ppm)의 경우 모든 혈액학적 파라미터가 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았다. 통계학적으로 유의차를 나타낸 혈액학적 파라미터도 정상범위로 간주되며, 또한 농도의존성이 결여되었다. 암컷의 경우, 저농도폭로군에서 이상을 나타낸 혈액학적 파라미터는 하나도 없었다. 그러나, 중농도폭로군에서 백혈구 총수가, 그리고 고농도폭로군에서 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 평균혈소판용적이 대조군의 그것들과 비교할 때 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 그러나 이들 모든 혈액학적 파라미터의 성적도 정상범위로 간주되었다. 시험물질이 암컷과 수컷에 미치는 혈액학적 파라미터는 동일하지 않았으며 또 정상 범위에 들었기 때문에 시험물질이 조혈장기에 영향을 준다고 볼 수 없었다.

Table 6. Hematological results in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
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
MID	3.9±1.1	6.2±0.9*	6.3±3.0	4.5±1.1

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 ($10^3/\text{mm}^3$); RBC, red blood cell count ($10^6/\text{mm}^3$); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (fl); PLT, platelet ($10^3/\text{mm}^3$); MPV, mean platelet volume (fl); LYM, lymphocyte in leucocyte (%); MID, mid-range population leucocyte (%); GRAN, granulocyte in leucocyte (%).

Table 7. Hematological results in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
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 ($10^3/\text{mm}^3$); RBC, red blood cell count ($10^6/\text{mm}^3$); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (fl); PLT, platelet ($10^3/\text{mm}^3$); MPV, mean platelet volume (fl); LYM, lymphocyte in leucocyte (%); MID, mid-range population leucocyte (%); GRAN, granulocyte in leucocyte (%).

시험물질 폭로에 의한 혈액생화학적 파라미터에 미치는 영향을 Table 8, 9에 요약하였다. 수컷의 시험물질 폭로군에서 혈액중 알부민과 단백질 총량이 대조군에 비하여 경미하게 증가하였다 ($p < 0.05$). 한편, 수컷 저농도폭로군에서 ALT 수치가 감소하였으나 ($p < 0.05$), 중농도폭로군과 고농도폭로군에서는 차이를 나타내지 않았다. 수컷에서 효소치를 포함한 모든 혈액생화학적 파라미터는 대조군과 차이를 나타내지 아니하였다 (Table 8). 한편, 암컷의 경우, 모든 혈액생화학적 파라미터에서 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 나타낸 것은 없었다 (Table 9).

Table 8. Serum biochemical values in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
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

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).

Table 9. Serum biochemical values in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
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).

7) 병리학적 검사 성적

(1) 부검소견

IBA 폭로 종료 후 암·수 각 군 10마리로 구성된 모든 동물에 대해 ethyl ether로 마취시켜 부검한 후 관찰한 육안적 소견을 Appendix 8, 9에 요약하였다. 시험에 사용한 모든 수컷은 영양상태, 피모, 피부, 점막의 이상을 나타내지 않았다. 또한, 색소침착, 황달, 부종, 출혈, 궤양, 유착, 복수 흉수 등도 관찰되지 않았으며 장기의 위축 또는 비대도 보이지 않았다. 암컷의 경우, 저농도폭로군의 한 마리에서 뇌수종이 그리고 고농도폭로군의 한 마리에서 자궁수종을 관찰할 수 있었다.

(2) 장기중량

부검 후 장기를 적출하여 무게를 측정하고 각 폭로 농도 군별, 각 장기별 평균 무게 (절대중량)를 암·수로 구분하여 Appendix 10, 11에 표시하였으며, 이를 동물 체중 100 g에 대한 상대중량으로 환산하여 Table 10, 11에 표시하였다. 수컷 저농도폭로군의 좌측 갑상선의 상대중량이 대조군에 비하여 증대되었으나 ($p < 0.05$), 중농도 및 고농도폭로군에서 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 수컷에서도 그 밖의 모든 장기의 상대중량은 대조군의 그것에 비하여 차이를 나타내지 않았다. 암컷의 경우 전 장기 상대중량이 시험물질에 의하여 변화를 보이지 않았다.

Table 10. Relative organ weight of male rats exposed to iso-butylalcohol by inhalation for 13 weeks.

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
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
Hypophysis	3.01 ± 1.25	3.96 ± 1.44	3.62 ± 1.01	2.95 ± 1.05

All values are expressed as mean ± SD.

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

Table 11. Relative organ weight of female rats exposed to iso-butylalcohol by inhalation for 13 weeks.

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
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.

(3) 병리조직학적 검사

IBA 폭로 종료 후 암·수 각 군 10 마리로 구성된 모든 동물에 대해 ethyl ether로 마취시켜 부검한 후 신장, 비장, 간, 폐, 심장, 뇌, 췌장, 흉선, 안구, 피부, 부신, 갑상선, 뇌하수체, 기관, 식도, 정소 (난소), 유선을 채취하여 병리조직검사를 실시하였다. 암컷의 경우, 신장의 protein cast (대조군 3례, 저농도폭로군 3례, 중농도폭로군 4례, 고농도폭로군 5례), 신증 (저농도폭로군 2례, 고농도폭로군 1례), 광물질 침착 (대조군 1례), 간의 소육아종 (저농도폭로군 1례), 폐의 육아종성 염증 (저농도폭로군 2례, 중농도폭로군 6례, 고농도폭로군 5례), 인지질증 (대조군 3례, 저농도폭로군 2례, 중농도폭로군 4례, 고농도폭로군 3례), 갈색색소 침착 (대조군 1례), 췌장의 위축 (대조군 2례, 고농도폭로군 1례), 갑상선의 ultimobranchial cyst (대조군 4례, 저농도폭로군 5례, 중농도폭로군 5례, 고농도폭로군 5례)가 관찰되었다. 수컷의 경우, 신장의 protein cast (대조군 8례, 저농도폭로군 9례, 중농도폭로군 10례, 고농도폭로군 8례), 신증 (대조군 2례, 저농도폭로군 2례, 중농도폭로군 1례), 폐의 육아종성 염증 (대조군 3례, 저농도폭로군 5례, 중농도폭로군 4례, 고농도폭로군 2례), 인지질증 (대조군 3례, 저농도폭로군 6례, 중농도폭로군 2례, 고농도폭로군 4례), 갈색색소침착 (대조군 1례, 저농도폭로군 1례), 심장의 심근염 (대조군 4례, 중농도폭로군 2례, 고농도폭로군 4례), 췌장의 위축 (대조군 1례, 고농도폭로군 2례), 갑상선의 ultimobranchial cyst (대조군 3례, 저농도폭로군 3례, 중농도폭로군 2례, 고농도폭로군 3례), 뇌하수체의 cyst (고농도폭로군 2례), 정소의 위축 (중농도폭로군 1례)이 관찰되었다. 그러나, 위의 모든 병변은 시험물질 폭로에 기인한 특이적 소견으로 인정되지 않았고 개체차나 사육환경에 의해 발생할 수 있는 것이며 또한 농도상관성이 결여되었다.

IV. 고 찰

Iso-butylalcohol (IBA)은 산업적으로 침지·세척제, 유기합성용제, 도료용제, 도료 제거제, 과일 에센스 제조, 향료 등의 용도로 다양하게 사용되고 있으며 국 내에서의 화학물질 유통량 순위 288위에 위치하고 있는 주요 화학물질이다. 산업현장에서 세척제로 주로 사용되어 왔던 n-hexane, 가솔린, 신나, 및 trichloroethylene, trichloroethane, CFC, HCFC, 2-bromopropane 등 여러 물질들의 인화성, 폭발성, 독성 및 지구 온난화 효과 등에 의해 대체 세척제의 탐색이 요망되고 있다. IBA는 공정상에 적용이 용이하고, 건조속도가 빠르며, 안정하며, 가격이 저렴하며, 오존층 파괴 및 지구 온난화 등을 야기시키지 않기 때문에 대체 세척제로서 기본적인 요건을 갖추고 있다. 이 물질을 세척제 등으로 적극적으로 사용하기 앞서 독성에 대한 검토가 선행되어야 하나, 이에 대한 연구는 극히 제한적이며 국내에서 검토된 바가 없다. 지금까지 알려진 IBA의 독성을 간단히 살펴보면, Smyth 등 (1954)이 본 물질의 랫드에서의 급성 경구독성 (LD_{50})이 2,460 mg/kg이라고 최초로 보고하였으며, 그 후 1985년에 랫드의 복강투여 LD_{50} 는 720 mg/kg 이었고 정맥투여의 그것은 340 mg/kg으로, 그리고 마우스의 복강투여 LD_{50} 는 180 mg/kg, 정맥투여의 그것이 417 mg/kg라고 보고된 바 있다. Schilling 등 (1997)은 랫드에서 90일 경구독성시험을 실시하였는데, 일반독성에 대한 자세한 정보를 제시하지 않으면서 NOAEL이 16,000 ppm일 것이라고 추정 보고한 바 있다. 한편, 임신 랫드에서 IBA의 흡입독성시험을 실시한 Klimish와 Hellwig (1995)는 임신 6-15일에 0.5, 2.5, 10 mg/L의 농도를 하루에 6 시간씩 노출시켜 임신 20일에 제왕절개시켜 모체 및 태아에 미치는 영향을 관찰하여 보았는데 태아 독성은 인정되지 않았고 모체에서

높은 농도군에서 체중증가 지연을 나타내었다고 한다. 토끼에 IBA를 20 mg 피부 도찰하였을 때 중등도의 자극성이 나타났으며 (Marhold, 1986), 또 2 mg을 결막낭에 주입시킴에 의해 고도의 안구자극성이 발생되었음이 밝혀져 있다. 한편, *E. coli*를 이용한 복귀돌연변이시험에서 25,000 ppm을 투여하였을 경우 변이원성이 나타났으며 (Acta Biologica et Medica Germanica, 23, 843, 1969), 랫드에 9 g/kg를 피하주사하였을 때 위장관 및 간에 종양의 발생과, 29 g/kg를 경구투여하였을 때 피부 및 사지 종양과 혈액암인 백혈병이 야기되었음도 보고되어 있다 (Archiv fur Geschwulstforschung, 45, 19, 1975). 그러나 아직까지 IBA에 대한 독성연구는 미흡하며, 또 일반적인 알코올류의 독성·기준에서 탄소수가 크면 클수록 독성이 증대되는 것으로 참고할 때 탄소수가 4개인 IBA는 상대적으로 독성이 크지 않을 것으로 생각될 수 있다.

IBA는 비등점이 108℃로 산업현장조건에서 쉽게 기화되어 근로자에게 노출될 수 있으며 그 색깔이 무색이기 때문에 감지가 어려워 노출이 증대될 수 있다. 특히 유기용제의 특성상 피부 및 점막을 통한 흡수속도가 신속함 (김현영, 1996)을 고려할 때 IBA의 피부 및 점막 자극성의 가능성과 고농도 노출시 마취 작용을 가지고 있어서 행동독성이 나타날 수 있기 때문에 작업장에서 지속적으로 이 물질에 노출되는 근로자의 안전성을 확보하기 위하여 IBA의 흡입독성연구가 매우 시급한 것으로 사료된다. 본 연구에서는 랫드를 이용하여 IBA의 13주간 노출시켰을 때의 흡입독성을 조사하였다.

본 연구에서는 흡입독성시험의 조건을 충족시키는 시설을 이용하였다. 즉, 실험동물의 사육 조건으로 온도 22±3℃, 상대습도 30~70%, 조명 150-200 룩스, 12시간 점등·12시간 소등, 공기 청정도 class 10,000 이하

(5 μm 이하 입자가 1 ℓ 당 350개 이하), 암모니아 20 ppm 이하, 환기 횟수는 시간당 12-17회로 하였고, 실험동물의 군별 조성은 대조군과, 시험물질 투여군인 저·중·고농도의 3단계로 구성하였다. 시험에 사용한 유기용매 기화발생장치의 안전도 및 챔버내 환기 수준을 유지하기 위하여 IBA의 고농도 수준을 3,000 ppm 이상으로 조성하기가 곤란하였기 때문에 이를 최고농도로 하였으며, 이로부터 공비 3을 적용하여 중농도의 경우 1,000 ppm, 저농도의 경우 333 ppm으로 설정하였는데, 이러한 수준의 농도는 일반적으로 사용하는 흡입독성시험 농도에 비교할 때 높은 것으로 평가할 수 있다. 흡입독성시험 과정 중 IBA의 폭로 농도를 자동시료채취기를 이용하여 채취한 시료에 대하여 GC에 의해 15분 마다 측정된 결과 설정치의 $\pm 1\%$ 내의 범위를 충족함을 알 수 있었다 (Table 3).

IBA를 13주간 노출시켰을 때 어떤 폭로군에서도 한 마리의 동물도 사망하지 않았으며, 일반 임상증상 지표에서도 이상을 나타내지 않았다. 폭로 13주 동안 대조군 및 폭로군 모두 시간이 경과함에 따라 체중이 예상한 대로 증가되었으며, 암수 모든 폭로군의 체중은 동일시점의 대조군에 비하여 유의성 있는 변화를 나타내지 않았고 폭로군 사이에도 체중 변화의 유의한 차이는 인정되지 않았다. 따라서 IBA는 일반증상 및 체중에 이상을 나타내지 않는 것으로 판단된다. 폭로기간 중 암·수 동물의 1일 사료섭취량은 수컷 대조군이 22.12 ± 1.85 g/일, 저농도폭로군은 21.65 ± 1.87 g/일, 중농도폭로군은 21.86 ± 2.05 g/일, 고농도폭로군은 21.65 ± 2.20 g/일으로서 차이를 나타내지 않았으며, 암컷 또한 대조군이 15.40 ± 1.65 g/일, 저농도폭로군이 14.84 ± 1.87 g/일, 중농도폭로군이 15.38 ± 1.76 g/일, 고농도폭로군이 14.86 ± 1.68 g/일으로서 통계학적 차이를 나타내지 않았으므로 시험물질의 사료섭취량에 대한 영향은 없는 것으로 사료된다. 시험물질의 각 폭로군에서 안구

검사상 육안적 및 정밀적 외안 검사에서 이상을 나타내지 않았으며 산동제를 점안한 후 실시한 내안 검사에서도 정상적인 소견을 보였기 때문에 시험물질의 안구에 대한 영향은 없는 것으로 판단된다. 뇨검사상에서도 폭로군의 농도에 비례한 어떠한 이상을 나타낸 파라미터는 없었기 때문에 본 시험물질이 비뇨기 및 순환기에 대한 영향은 없을 것으로 판단된다. 수컷의 저농도폭로군 (333 ppm)이 대조군에 비하여 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 평균혈소판용적, 임파구, 과립구, 중정도 백혈구 등이 차이를 나타내었으며 ($p < 0.05$) 고농도폭로군 (3,000 ppm)에서는 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 혈소판에서 유의차가 인정되었으나 ($p < 0.05$), 중농도폭로군의 경우 모든 혈액학적 파라미터가 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았다. 통계학적으로 유의차를 나타낸 혈액학적 파라미터도 정상 범위로 간주되며 또한 농도의 의존성이 결여되었다. 암컷의 경우, 저농도폭로군에서 이상을 나타낸 혈액학적 파라미터는 하나도 없었다. 그러나, 중농도폭로군에서 백혈구 총수 그리고 고농도폭로군에서 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균적혈구용적, 평균혈소판용적이 대조군의 그것들과 비교할 때 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 그러나 이들 모든 혈액학적 파라미터의 성적도 정상범위로 간주되었다. 시험물질이 암컷과 수컷에 미치는 혈액학적 파라미터는 동일하지 않았으며 또 정상 범위에 들었기 때문에 시험물질이 조혈장기에 영향을 준다고 볼 수 없었다. 혈액생화학적 성적에서 폭로군 수컷의 일부 개체에서 알부민 및 총단백이 증가하였으나, 장기 손상의 예민한 지표로 이용되는 효소치의 변화는 인정되지 않았다. 특히 암컷의 경우 전 폭로군에서 혈액생화학적 이상을 나타내지 않았기 때문에 (Table 8) 본 시험물질이 각종 장기의 이상을 초래하지 않는 것으로 판단된다. IBA 폭로 종료 후 실시한 암컷의 부검소견에서 저농도폭로군의 한 마리에서 뇌수종이 그리고 고농도폭로군의 한 마리에서 자궁수종을 관찰할 수 있었을 뿐 나머지 어떤 동물에서

도 부검소견상 이상을 나타내지 않았다. 뿐만 아니라 수컷 전 동물이 육안적으로 정상적인 소견을 보였다. 한편, 13주의 노출이 종료한 후 칭량한 장기의 상대중량은 수컷 저농도폭로군의 좌측 갑상선에서만 대조군에 비하여 증대되었으나 ($p < 0.05$), 중농도 및 고농도폭로군에서 통계학적으로 이상을 나타내지 않았으며 그 밖의 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 농도상관성이 없는 것으로 판명되었다. 또한 신장의 신증과 수컷에서의 심장의 심근염도 대조군과 폭로군 사이에 농도상관성을 나타내지 않았다. 기타 병변으로 신장의 광물질 침착, 간의 소육아종, 폐의 갈색색소 침착, 췌장의 위축, 뇌하수체, 정소의 위축이 관찰되었는데 발생빈도가 미약하였기 때문에 동물의 개체차 및 사육환경 또는 스트레스에 다른 비특이적 소견으로 생각된다. 갑상선의 ultimobranchial cyst는 발생기 유래의 잔존하는 이상 구조로 정상적으로 흔히 관찰되는 소견이며 뇌하수체의 cyst 또한 정상적으로 흔히 관찰되는 소견이다.

본 시험에서는 IBA의 급성독성 (LC_{50})는 산출할 수 없었지만, 3,000 ppm을 반복 노출하더라도 한 마리의 치사동물을 나타내지 않은 것을 참고하면 이 이상임을 알 수 있으며, NOAEL의 경우도, 1일 6시간씩 13주간 3,000 ppm을 노출하더라도 문제가 될 만한 독성학적 성적이 관찰되지 않았기 때문에 잠정적으로 3,000 ppm으로 설정할 수 있다고 사료된다. Schilling 등 (1997)은 랫드에서 90일 경구독성시험에서 NOAEL이 16,000 ppm이라고 제시한 것과 비교할 때 IBA의 흡입 독성의 NOAEL은 이보다 낮은 3,000 ppm은 충분하다고 본다.

V. 결 론

S.D. Rat에서 iso-butylalcohol (IBA)을 시험물질로 하여 1일 6시간, 주 5일, 13주간의 흡입에 의한 독성실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. IBA를 랫드에 반복 흡입노출시 체중, 임상증상, 사료섭취량, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사상 이상을 나타내지 않았다.
2. IBA를 랫드에 반복 흡입노출시 육안적 및 병리조직학적 이상 소견을 나타내지 않았으며 장기 상대중량의 변화도 인정되지 않았다.
3. IBA의 랫드에 있어서의 급성 흡입독성 반수치사량 (LC_{50})은 3,000 ppm 이상이었으며, 1일 6시간씩 13주간 반복노출시의 흡입독성 무영향량 (NOAEL)은 3,000 ppm이었다.

이상의 결과를 요약하면, IBA의 랫드에서의 LC_{50} 은 3,000 ppm 이상이었으며, 13주간 전신 반복 폭로시의 NOAEL은 3,000 ppm이었고 체중, 사료섭취량, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적검사에 이상을 나타내지 않았으며, 임상 및 병리학적 검사에서도 이상 소견을 보이지 않았다.

IV. 참고문헌

- [1] Bilzer N, Schmutte P, Jehs M, Penners B. M., Kinetics of aliphatic alcohols (methanol, propanol-1 and isobutanol) in the presence of alcohol in the human body. *Blutalkohol*, 27 (6), 385-409, 1990.
- [2] Gage, J. C. Experimental inhalation toxicity In *Methods in Toxicology*, Ed. Paget, GE, Nankodo Co. Ltd., Tokyo. 1970.
- [3] Kamal M. Abdo, Joseph K. Haseman and Abraham Nyska, 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* 42 (2), 136-151, 1998.
- [4] Appleman, L. M., Woutersen, R. A. and Freron, V. J., Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats: acute and subacute studies, *Toxicology*, 23, 293-307, 1982.
- [5] Boorman, G. A., Morgan, K. T., and Urial, L. C., Nose, larynx and trachea. In *Pathology of the Fischer rat. reference and atlas* Ed. Boorman, G. A., Montgomery, Jr., C. A. and MacKenzie, W. F., pp. 315-337, Academic press, San Diego., 1990.

- [6] Budavari, S., (Ed.) *Merck Index*, 11th ed., p811, Merck, Company, Rahway, NJ, 1989.
- [7] International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Allyl Compounds, Aldehyde, 62, IARC, Lyon, France, 1985.
- [8] Kats, G. V., and Guest, D., Aliphatic carboxylic acids. In *Party's Industrial Hygiene and Toxicology*, Ed. Clayton, G. D. and Clayton, F. E., 4th ed. 2, 3523, Wiley, New York, 1994.
- [9] Kerns, W. D., Pavkov, K. L., Donofrio, D. J., Gralla, E. J., and Swenberg, J. A., Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long term inhalation exposure. *Cancer Res.*, 43, 4382-4392, 1983.
- [10] McKnig, B. and Crowley, J., Tests for differences in tumor incidence based on animal carcinogenesis experiments, *J. Am. Stat. Assoc.* 79, 639-648, 1984.
- [11] Woutersen, R. A., Appleman, L. M., Feron, V. J. and van der Heijden, C. A., Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats II. Carcinogenicity study: Interim results after 15 months. *Toxicology*, 31, 123-132, 1984.

- [12] Zolotov, P. A. and Svintukhovski, O. A., Determination of the maximum permissible concentration of isobutyric aldehyde in the air of the working zone, *Gio. I Sanit.* 37, 104-106, Russia, 1972.
- [13] Gibel W, Lohs K. H, Wildner G. P and Schramm T., 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.*, 7(4):235-239, 1974.
- [14] Klimisch H. J. and Hellwing J. 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.*, 27(1):77-89, 1995.
- [15] Marhold, J. Standard Draize Test (skin), Prehles Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, 1986-1994, Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986.
- [16] Marhold, J. Standard Draize Test (eye), Prehles Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, 1986-1994, Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986.
- [17] MSHA standard, Documentation of Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air, 3:140, 1971.

- [18] David R. Lide, Handbook of CHEMISTRY and PHYSICS, 76th, 1995.
- [19] H. Hilscher, E. Geissler, KH. Lohs and W. Gibel, Untersuchungen zur Toxizität und Mutagenität einzelner Fuselol-Komponenten an E. coli, Acta biol. med. germ., Band 23, p843-852, 1969.
- [20] OSHA, Federal Register, 54:2923, 1989.
- [21] Roe, FJC, Path, FC. Inhalation tests. In *Modern Trends in Toxicology* Ed. Boyland, E. and Goulding, R., Butterword London, 1968.
- [22] Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Kuttler K, Klimisch HJ. Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats, *Hum. Exp. Toxicol.*, 16(12):722-726, 1997.
- [23] Sinclair J, Lambrecht L, Smith E. L. 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.*, 96(4):677-682, 1990.
- [24] 김현영, 유일재, 정용현, 문영한. 유기용제의 피부흡수속도 연구, 연구자료 독성 96-7-19, 산업보건연구원, 1996.

[25] 김현영, 유일재, 정용현, 문영한. 2-Bromopropane의 급성흡입을 통한 LC₅₀ 연구. 산업보건연구원, 1996.

[26] 이창엽, 수의독성학, p429-432, 서울대학교 출판부, 서울, 1993.

IV. Appendixes

Appendixes 목차

Appendix 1. Temperature (T) and relative humidity (RH) in the inhalation chamber for 13 weeks	45
Appendix 2. Pressure (P) and flow rate(R) in the inhalation chamber for 13 weeks	52
Appendix 3. Concentration of iso-butylalcohol in the inhalation chamber for 13 weeks	59
Appendix 4. Changes of body weight in male rats after inhalation of iso-butylalcohol during experiment	62
Appendix 5. Changes of body weight in female rats after inhalation of iso-butylalcohol during experiment	63
Appendix 6. Changes of food consumption in male rats after inhalation of iso-butylalcohol during experiment	64
Appendix 7. Changes of food consumption in female rats after inhalation of iso-butylalcohol during experiment	65
Appendix 8. Gross findings of necropsy in male rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	66

Appendix 9. Gross findings of necropsy in female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	67
Appendix 10. Absolute organ weight of male rats after inhalationof iso-butylalcohol for 13 weeks	68
Appendix 11. Absolute Organ weight of female rats after inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks	69

Appendix 1. Temperature (T) and relative humidity (RH) in the inhalation chamber for 13 weeks

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
1	Mean	24.4	55.5	24.1	54.8	24.3	54.4	24.6	55.9
	S.D.	1.2	5.9	1.3	5.6	1.3	5.8	1.34	5.7
2	Mean	22.8	55.7	22.3	39.2	22.5	35.6	22.6	33.1
	S.D.	1.5	5.6	1.3	9.3	1.3	8.6	1.5	8.5
5	Mean	24.4	48.5	23.9	43.4	24.3	43.6	24.4	44.4
	S.D.	0.5	3.9	0.6	10.2	0.6	9.8	0.5	10.6
6	Mean	24.0	44.7	23.7	41.3	23.8	42.3	24.1	43.1
	S.D.	1.1	6.9	1.2	10.0	1.2	9.3	1.4	9.3
7	Mean	23.9	55.8	23.6	50.3	23.9	49.1	24.0	49.2
	S.D.	1.4	5.0	1.4	11.1	2.5	11.8	1.5	12.6
8	Mean	22.2	67.3	21.9	59.4	22.1	59.7	22.3	58.5
	S.D.	1.7	7.7	1.7	12.2	1.7	14.7	1.8	16.7
9	Mean	24.2	52.2	23.9	47.0	24.2	46.3	24.4	45.9
	S.D.	0.6	3.7	0.8	7.7	0.7	8.8	0.7	10.8
10	Mean	24.7	48.4	24.4	47.3	24.7	47.2	24.9	49.3
	S.D.	0.5	4.2	0.6	3.9	0.6	3.2	0.6	3.9
11	Mean	24.9	48.8	24.6	47.1	24.9	47.0	25.3	48.7
	S.D.	0.6	3.2	0.5	2.8	0.5	2.3	0.5	2.3
12	Mean	24.0	51.3	23.6	45.7	24.0	44.6	24.3	45.7
	S.D.	0.5	5.2	0.6	10.7	0.5	10.3	0.5	11.8

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
13	Mean	24.1	55.0	23.9	48.6	24.2	47.9	24.5	46.8
	S.D.	0.6	2.6	0.7	7.3	0.6	10.1	0.6	11.4
14	Mean	24.1	55.0	23.7	48.8	24.0	48.3	24.4	48.7
	S.D.	0.5	3.3	0.5	10.9	0.5	10.7	0.6	12.9
15	Mean	24.1	55.8	23.8	50.3	24.0	49.3	24.3	50.0
	S.D.	0.8	4.1	0.8	10.2	0.7	11.3	0.8	12.8
16	Mean	23.8	47.4	23.4	41.4	23.7	42.6	23.9	47.3
	S.D.	1.3	5.8	1.1	8.8	1.2	9.0	1.3	10.1
17	Mean	25.0	59.0	24.4	57.7	24.7	58.8	25.0	61.1
	S.D.	0.5	1.9	0.5	1.8	0.5	2.4	0.6	2.4
19	Mean	23.7	65.3	23.2	57.9	23.5	58.0	23.7	58.6
	S.D.	1.9	6.1	1.8	11.8	1.7	13.6	2.0	17.2
20	Mean	23.9	59.6	23.5	52.7	23.8	52.1	23.9	51.6
	S.D.	1.9	5.0	2.0	10.7	1.9	12.2	2.1	14.1
21	Mean	23.6	59.2	23.0	55.2	23.4	55.0	23.6	54.0
	S.D.	1.8	11.8	1.7	10.8	1.8	13.1	1.9	14.6
22	Mean	24.7	56.1	24.3	50.1	24.6	49.6	24.8	49.8
	S.D.	2.1	4.2	1.9	8.7	2.0	10.3	2.1	12.8
23	Mean	23.5	63.5	22.8	58.2	23.2	56.4	23.5	56.0
	S.D.	1.4	8.1	1.4	15.4	1.4	15.7	1.6	17.4
24	Mean	24.5	61.9	23.8	61.0	24.1	61.7	24.5	62.0
	S.D.	1.7	4.5	1.8	4.2	1.8	4.3	2.0	4.1
25	Mean	25.0	57.9	24.3	58.3	24.6	57.9	25.1	57.9
	S.D.	0.7	5.6	0.8	4.9	0.7	5.0	0.9	5.4

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
26	Mean	23.9	51.5	23.4	46.0	23.7	45.2	23.9	45.2
	S.D.	1.1	4.1	1.2	7.0	1.1	8.7	1.2	10
27	Mean	23.8	48.3	23.2	44.5	23.6	44.1	23.9	44.2
	S.D.	1.0	4.0	1.0	10.8	1.0	9.6	1.1	10.2
28	Mean	24.0	50.3	23.4	45.2	23.7	46.0	24.1	44.9
	S.D.	1.5	5.2	1.6	10.7	1.6	11.2	1.6	11.6
29	Mean	25.0	56.0	24.6	51.1	25.0	50.5	25.2	50.5
	S.D.	1.0	4.4	1.0	10.7	0.9	12.3	1.0	13.3
30	Mean	23.7	57.7	23.1	52.9	23.4	52.3	24.0	49.3
	S.D.	1.5	5.5	1.7	10.5	1.5	11.7	1.8	12.7
31	Mean	24.6	44.6	24.1	44.3	24.4	45.0	24.9	44.1
	S.D.	0.9	6.3	0.9	7.3	0.9	5.6	1.0	5.2
32	Mean	24.5	48.5	24.0	47.9	24.3	49.3	24.8	48.2
	S.D.	0.5	6.1	0.5	7.3	0.5	6.5	0.6	6.2
33	Mean	24.8	52.8	24.3	49.0	24.6	48.1	25.1	47.8
	S.D.	0.6	5.3	0.5	11.9	0.5	11.7	0.6	12.5
34	Mean	24.7	61.2	24.4	54.2	24.7	53.6	24.8	52.9
	S.D.	0.9	4.1	0.9	10.1	0.8	12.0	0.9	14.8
35	Mean	24.9	55.7	24.6	43.6	24.9	41.2	25.2	39.4
	S.D.	0.5	4.0	0.4	12.2	0.4	13.2	0.4	16.5
36	Mean	24.7	60.8	24.3	55.8	24.7	54.0	25.0	53.7
	S.D.	1.0	3.9	1.1	9.0	1.0	10.7	0.9	13.7
37	Mean	24.7	58.2	24.3	53.3	24.5	53.1	24.9	50.9
	S.D.	0.4	3.1	0.5	9.4	0.5	11.3	0.5	13.7
38	Mean	23.3	60.8	22.7	60.9	23.0	60.6	23.3	61.0
	S.D.	0.9	3.8	1.0	4.5	0.9	4.1	0.9	3.9

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
39	Mean	23.8	60.9	23.3	62.7	23.7	60.2	23.9	61.9
	S.D.	1.6	3.1	1.7	4.5	1.5	4.03	1.6	4.1
40	Mean	23.3	65.3	22.7	56.0	23.1	54.9	23.6	50.6
	S.D.	1.0	6.9	1.2	13.2	10.7	16.4	1.1	18.8
41	Mean	24.4	65.0	23.8	58.8	24.1	58.8	24.4	58.1
	S.D.	1.3	5.3	1.4	11.7	1.3	13.2	1.4	17.0
42	Mean	25.3	62.8	24.8	58.8	25.2	56.2	25.4	55.7
	S.D.	1.6	4.0	1.7	8.5	1.8	10.0	1.8	14.1
43	Mean	23.9	65.7	23.4	60.0	23.6	59.4	23.8	57.1
	S.D.	1.5	8.2	1.6	12.1	1.5	12.8	1.7	16.2
44	Mean	24.3	62.5	23.8	57.2	24.0	56.4	24.3	54.3
	S.D.	2.2	7.0	2.2	11.0	2.2	12.5	2.3	15.2
45	Mean	25.2	65.1	24.6	65.1	24.9	64.7	25.1	66.2
	S.D.	1.1	5.3	1.2	5.2	1.2	4.7	1.2	4.41
46	Mean	25.3	62.5	24.7	63.7	24.9	63.3	25.1	64.6
	S.D.	1.2	5.7	1.3	6.4	1.3	6.3	1.3	6.5
47	Mean	24.7	65.2	24.0	62.4	24.3	61.1	24.6	58.2
	S.D.	1.8	5.2	1.7	12.6	1.6	13.4	1.8	17.8
48	Mean	23.0	67.6	22.3	62.3	22.5	62.4	22.6	60.3
	S.D.	1.1	7.1	1.1	14.9	1.1	16.8	1.2	18.7
49	Mean	24.1	69.6	23.6	63.2	23.8	62.1	24.0	59.9
	S.D.	1.6	6.5	1.6	13.8	1.6	15.8	1.7	19.3
50	Mean	21.9	70.2	21.3	63.4	21.5	63.3	21.7	60.4
	S.D.	0.4	6.0	0.4	13.9	0.4	15.1	0.3	19.4
51	Mean	25.3	69.9	24.7	66.0	24.8	66.1	25.2	62.5
	S.D.	2.0	3.7	2.0	9.1	2.1	9.4	2.1	14.1
52	Mean	23.7	66.6	23.1	68.2	23.3	68.3	23.5	68.1
	S.D.	1.1	6.4	1.0	6.8	1.2	5.0	1.1	5.7

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
53	Mean	24.2	66.0	23.7	68.5	23.9	67.2	24.2	66.0
	S.D.	1.3	6.2	1.2	5.2	1.3	5.6	1.4	5.9
54	Mean	23.2	60.7	22.5	59.4	22.8	58.6	23.0	56.1
	S.D.	1.8	10.2	1.9	9.6	1.7	12.0	1.9	15.1
55	Mean	23.0	66.7	22.4	61.5	22.7	61.9	22.9	57.4
	S.D.	1.1	7.1	1.0	13.8	1.0	17.2	1.2	17.5
56	Mean	23.2	66.7	22.4	68.0	22.8	68.8	22.9	67.9
	S.D.	1.2	8.3	1.3	8.8	1.1	10.0	1.3	8.8
57	Mean	22.4	73.6	21.7	70.0	22.1	66.6	22.2	62.3
	S.D.	0.4	1.8	0.4	10.5	0.4	12.9	0.4	16.6
58	Mean	21.8	72.3	21.1	68.5	21.4	65.0	21.5	62.6
	S.D.	0.6	3.4	0.5	8.1	0.6	12.1	0.6	17.0
59	Mean	22.0	75.2	21.3	70.7	21.6	68.8	21.8	62.9
	S.D.	0.4	2.6	0.4	10.6	0.3	15.0	0.5	18.6
60	Mean	22.1	76.4	21.5	75.6	21.6	77.9	22.0	73.2
	S.D.	0.3	1.9	0.4	3.2	0.4	1.9	0.3	1.7
61	Mean	22.9	73.1	22.2	70.3	22.4	70.1	22.7	63.6
	S.D.	0.7	4.4	0.9	8.3	0.9	11.8	0.9	16.1
62	Mean	22.6	75.4	22.0	69.4	22.2	67.6	22.5	62.9
	S.D.	0.2	2.7	0.2	8.71	0.2	12.2	0.3	17.1
63	Mean	23.3	68.6	22.7	61.7	22.9	60.7	23.2	54.8
	S.D.	1.6	5.4	1.7	12.2	1.6	14.3	1.6	19.3
64	Mean	23.2	70.4	22.5	67.4	22.6	64.3	23.0	60.3
	S.D.	0.4	6.1	0.4	13.8	0.4	18.2	0.3	19.4
65	Mean	24.3	72.7	22.7	68.6	22.7	67.1	23.2	60.1
	S.D.	0.4	3.6	0.5	7.4	0.6	12.0	0.7	17.6

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (,3000 ppm)	
		T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)
66	Mean	22.6	72.6	21.7	73.0	21.8	73.6	22.2	71.7
	S.D.	0.3	4.5	0.3	4.5	6.4	3.8	0.3	4.2
67	Mean	22.9	73.0	22.0	76.7	22.2	72.8	22.5	72.4
	S.D.	1.0	6.0	1.2	6.0	1.1	6.0	1.0	6.1
68	Mean	22.8	70.3	22.0	66.6	22.0	61.9	22.4	60.0
	S.D.	0.7	7.5	0.9	12.3	0.7	16.0	0.8	19.0
69	Mean	23.1	71.0	22.5	65.7	22.4	61.4	22.8	60.8
	S.D.	0.4	7.4	0.5	13.0	0.5	14.8	0.5	20.3
70	Mean	23.6	70.9	22.9	61.1	22.9	61.8	23.3	56.4
	S.D.	0.3	6.8	0.6	11.8	0.5	14.2	0.4	19.5
71	Mean	23.5	71.2	22.9	65.6	22.9	62.1	23.2	61.1
	S.D.	0.3	7.2	0.5	13.8	0.4	16.4	0.4	19.6
72	Mean	24.1	68.1	23.5	57.0	23.5	52.1	23.9	46.2
	S.D.	0.3	4.1	0.5	10.7	0.6	9.9	0.5	16.6
73	Mean	23.8	71.4	23.0	70.8	23.0	73.1	23.4	72.8
	S.D.	0.2	2.5	0.3	2.2	0.4	2.1	0.3	1.5
74	Mean	23.3	71.7	22.5	71.1	22.4	73.7	22.8	71.6
	S.D.	0.4	5.4	0.4	4.1	0.4	1.2	0.5	3.10
75	Mean	23.9	66.5	23.4	62.6	23.5	61.1	24.1	58.8
	S.D.	0.5	5.8	0.6	8.9	0.6	12.3	0.8	15.4
76	Mean	24.1	65.1	23.6	59.9	23.9	58.3	24.6	52.5
	S.D.	0.4	4.7	0.3	11.0	0.6	12.2	0.6	16.7
77	Mean	24.2	65.7	23.8	61.0	24.1	58.7	24.9	54.9
	S.D.	0.6	5.4	0.7	10.8	0.6	13.3	0.6	17.2
78	Mean	24.4	65.0	24.0	60.0	24.4	58.8	25.1	55.4
	S.D.	0.6	5.7	0.7	9.8	0.6	12.6	0.7	16.7
79	Mean	24.0	65.0	23.5	61.0	24.1	58.3	24.7	55.8
	S.D.	0.4	5.3	0.5	8.9	0.5	12.9	0.5	12.9

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
80	Mean	24.4	64.9	23.8	64.8	24.2	66.8	24.9	65.0
	S.D.	0.5	4.7	0.5	5.2	0.5	4.9	0.5	5.4
81	Mean	24.5	68.4	24.0	68.7	24.4	68.2	25.2	66.8
	S.D.	0.1	3.5	0.3	5.1	0.4	3.7	0.4	3.8
82	Mean	24.4	65.8	23.8	60.4	24.2	58.8	25.0	56.3
	S.D.	0.4	5.6	0.5	10.3	0.4	14.8	0.5	17.1
83	Mean	24.2	63.9	23.7	59.8	24.3	56.6	24.7	55.9
	S.D.	0.6	7.8	0.7	10.5	1.0	15.	0.7	16.7
84	Mean	23.7	65.0	23.2	59.8	23.4	60.8	24.0	65.2
	S.D.	0.5	5.4	0.7	11.5	0.6	12.2	0.6	9.3
85	Mean	23.1	65.8	22.7	59.7	23.0	59.1	23.3	64.2
	S.D.	0.7	5.0	0.5	11.1	0.4	13.1	0.4	9.1
86	Mean	22.9	65.2	22.4	59.8	22.4	61.9	22.8	64.8
	S.D.	0.6	5.7	0.6	10.9	0.8	14.1	0.8	11.4
87	Mean	23.7	68.7	23.0	68.0	22.8	71.7	23.4	71.2
	S.D.	0.6	3.2	0.7	3.7	0.9	1.9	0.9	2.1
88	Mean	23.8	68.9	23.1	69.4	23.1	69.3	23.6	69.7
	S.D.	0.2	3.6	0.4	4.0	0.3	3.1	0.4	3.0
89	Mean	23.5	68.2	23.1	63.1	23.1	59.1	23.6	58.6
	S.D.	0.3	3.2	0.3	8.3	0.4	12.3	0.8	15.3
90	Mean	23.7	68.5	23.3	62.9	23.6	60.4	24.2	58.7
	S.D.	0.3	4.6	0.4	9.9	0.3	14.3	0.4	16.9
91	Mean	23.6	68.5	23.3	61.7	23.5	58.4	24.1	56.8
	S.D.	0.3	4.9	0.4	11.0	0.5	16.5	0.5	17.6
Total	Mean	23.8	62.9	23.3	58.9	23.5	58.1	23.9	56.8
	S.D.	2.6	7.9	0.9	8.7	0.9	8.8	1.0	8.4

Appendix 2. Pressure (P) and flow rate(R) in the inhalation chamber
for 13 weeks

Unit : P (mmH₂O), R (l/min)

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
1	Mean	-10.2	209.0	-10.0	207.0	-10.8	209.0	-10.4	209.0
	S.D.	0.1	0.7	0.2	0.6	0.3	0.7	0.2	0.5
2	Mean	-10.1	209.0	-10.1	208.0	-10.1	210.0	-10.2	210.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1	0.7
5	Mean	-10.2	210.0	-10.3	207.0	-10.3	210.0	-10.4	209.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.7	0.8	0.9	1.2	1.7
6	Mean	-10.2	210.0	-10.1	208.0	-10.3	210.0	-10.0	210.0
	S.D.	0.1	1.0	0.1	0.8	0.2	0.7	0.1	1.0
7	Mean	-10.0	207.0	-10.1	207.0	-10.2	210.0	-10.3	210.0
	S.D.	0.2	2.3	0.5	0.8	0.5	0.9	1.0	1.3
8	Mean	-10.1	209.0	-10.3	207.0	-10.6	209.0	-10.2	210.0
	S.D.	0.2	0.5	0.2	0.7	0.5	0.6	1.0	1.2
9	Mean	-10.2	210.0	-10.3	208.0	-10.4	210.0	-10.4	210.0
	S.D.	0.0	0.7	0.2	0.5	0.3	0.7	1.0	1.1
10	Mean	-10.3	210.0	-10.2	207.0	-10.1	210.0	-10.1	210.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.0	0.3	0.1	0.6
11	Mean	-10.2	210.0	-10.1	207.0	-10.1	210.0	-10.1	210.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.6	0.1	0.7	0.1	0.7
12	Mean	-10.0	208.0	-10.1	207.0	-10.3	210.0	-10.2	209.0
	S.D.	0.3	3.0	0.1	0.7	0.4	0.6	1.0	1.2

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
13	Mean	-10.0	205.0	-9.9	203.0	-10.4	205.0	-10.8	204.0
	S.D.	0.3	2.4	0.2	2.7	0.4	2.7	0.8	3.5
14	Mean	-9.9	207.0	-10.0	207.0	-10.3	210.0	-10.3	209.0
	S.D.	0.2	2.8	0.1	0.6	0.4	0.6	0.8	1.2
15	Mean	-10.1	210.0	-10.1	207.0	-10.4	209.0	-10.2	210.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.6	0.3	0.6	0.6	0.8
16	Mean	-10.2	210.0	-10.1	207.0	-10.1	210.0	-10.4	209.0
	S.D.	0.1	0.5	0.2	0.6	0.5	0.7	1.0	1.1
17	Mean	-10.1	210.0	-10.0	206.0	-9.9	209.0	-10.0	209.0
	S.D.	0.0	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.4
19	Mean	-10.0	208.0	-10.1	208.0	-10.5	205.0	-10.4	206.0
	S.D.	0.0	0.6	0.2	0.6	0.3	0.5	1.0	1.4
20	Mean	-10.0	208.0	-10.2	209.0	-10.6	205.0	-10.1	207.0
	S.D.	0.0	0.9	0.1	0.5	0.2	0.6	0.6	0.7
21	Mean	-10.0	208.0	-10.1	208.0	-10.7	205.0	-10.5	207.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.3	0.7	0.9	1.3
22	Mean	-10.1	209.0	-10.0	208.0	-10.1	208.0	-10.3	198.4
	S.D.	0.1	0.5	0.2	1.2	0.5	2.1	1.0	6.5
23	Mean	-10.3	205.0	-10.1	207.0	-10.3	209.0	-10.3	204.0
	S.D.	0.4	4.7	0.1	1.0	0.4	0.7	0.8	8.1
24	Mean	-10.3	207.0	-10.1	207.0	-10.2	209.0	-10.3	211.0
	S.D.	0.1	0.9	0.1	0.6	0.1	0.5	0.1	0.6
25	Mean	-10.1	208.0	-10.2	208.0	-10.4	209.0	-10.3	211.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.4	0.0	0.6

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
26	Mean	-10.4	206.0	-10.4	207.0	-10.6	209.0	-10.4	211
	S.D.	0.3	3.2	0.7	1.2	0.4	1.4	0.9	1.08
27	Mean	-10.1	206.0	-10.0	207.0	-10.4	207.0	-10.3	209.0
	S.D.	0.1	1.5	0.1	0.8	0.2	1.1	0.7	1.0
28	Mean	-10.2	209.0	-10.1	208.0	-10.3	209.0	-10.2	211
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.3	0.6	0.1	0.89
29	Mean	-9.9	206.0	-10.0	207.0	-10.3	208.0	-10.4	210
	S.D.	0.2	2.6	0.1	0.6	0.2	0.7	0.7	1.31
30	Mean	-10.1	207.0	-9.9	207.0	-10.3	208.0	-10.3	211
	S.D.	0.1	0.6	0.2	0.5	0.3	0.6	0.7	0.93
31	Mean	-10.2	208.0	-10.0	207.0	-10.0	208.0	-10.1	210
	S.D.	0.2	1.7	0.2	1.7	0.2	1.6	0.2	1.74
32	Mean	-10.5	211.0	-10.2	209.0	-10.2	210.0	-10.3	213
	S.D.	0.1	1.4	0.1	1.4	0.2	1.3	0.1	1.42
33	Mean	-10.1	212.0	-10.1	210.0	-10.6	210.0	-10.5	213
	S.D.	0.1	0.5	0.2	0.5	0.4	0.6	1.0	1.07
34	Mean	-10.1	212.0	-10.0	210.0	-10.2	211.0	-10.7	213
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.4	0.3	0.6	0.7	0.88
35	Mean	-10.1	212.0	-10.0	210.0	-10.4	211.0	-11.1	212
	S.D.	0.1	0.6	0.2	0.6	0.5	0.9	1.4	1.49
36	Mean	-10.1	212.0	-9.9	210.0	-10.1	211.0	-10.2	214
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.8	0.3	0.7	0.6	1.07
37	Mean	-10.1	212.0	-10.0	210.0	-10.3	210.0	-10.3	213
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.7	0.3	0.7	0.9	1.0
38	Mean	-9.9	211.0	-10.0	209.0	-10.2	210.0	-10.0	213.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.0	0.5

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
39	Mean	-9.9	211.0	-10.0	209.0	-10.2	210.0	-10.0	213.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1	0.5
40	Mean	-10.0	212.0	-10.1	209.0	-10.2	210.0	-10.1	213.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.6	0.2	0.7	0.1	1.5
41	Mean	-10.1	209.0	-10.0	209.0	-10.3	209.0	-10.2	212.0
	S.D.	0.3	0.7	0.3	0.6	0.3	0.7	0.1	1.1
42	Mean	-10.3	210.0	-10.0	209.0	-10.1	210.0	-10.4	212.0
	S.D.	0.4	0.7	0.5	0.6	0.2	0.6	0.3	1.0
43	Mean	-10.2	210.0	-10.3	208.0	-10.6	207.0	-10.2	211.0
	S.D.	0.1	0.7	0.2	0.9	0.4	1.6	0.6	1.1
44	Mean	-10.2	210.0	-10.1	208.0	-10.3	206.0	-10.1	211.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.2	0.6	0.6	0.9
45	Mean	-10.1	210.0	-10.0	207.0	-10.3	206.0	-9.9	211.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.8	0.2	0.6	0.1	0.6
46	Mean	-10.2	210.0	-10.1	208.0	-10.3	206.0	-10.0	211.0
	S.D.	0.0	6.5	0.1	0.6	0.1	0.5	0.1	0.5
47	Mean	-10.1	210.0	-10.0	208.0	-10.2	207.0	-10.1	211.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.4	0.2	0.6	0.1	0.4
48	Mean	-10.0	210.0	-10.2	207.0	-10.3	206.0	-10.2	211.0
	S.D.	0.1	0.6	0.3	0.7	0.3	0.6	0.1	1.1
49	Mean	-10.0	210.0	-10.1	207.0	-10.3	206.0	-10.1	211.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.7	0.2	0.7	0.1	1.2
50	Mean	-9.9	210.0	-10.1	207.0	-10.3	206.0	-10.1	211.0
	S.D.	0.1	0.6	0.2	0.8	0.1	0.5	0.1	0.8
51	Mean	-9.9	211.0	-10.0	208.0	-10	207.0	-10.0	211.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.5	0.2	0.6	0.1	0.9
52	Mean	-9.8	210.0	-9.9	208.0	-9.8	207.0	-10.0	211.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.5	0.2	0.6	0.1	0.6

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
53	Mean	-9.9	210.0	-9.9	208.0	-9.9	207.0	-10.0	211.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.4	0.1	0.5	0.1	0.4
54	Mean	-10.0	207.0	-10.1	205.0	-10.4	205.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.1	0.9	0.2	1.1	0.4	1.1	0.2	1.1
55	Mean	-10.2	207.0	-10.0	205.0	-9.8	205.0	-10.0	206.0
	S.D.	0.2	0.8	0.2	0.7	0.2	0.6	0.2	1.1
56	Mean	-10.0	206.0	-10.1	206.0	-9.8	205.0	-10.1	209.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.6	0.1	0.4
57	Mean	-10.0	206.0	-10.0	206.0	-10.0	205.0	-10.0	209.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.7	0.2	0.9	0.3	1.0
58	Mean	-9.9	206.0	-10.0	206.0	-10.1	208.0	-9.9	204.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.8	0.2	0.6	0.2	0.7
59	Mean	-9.9	205.0	-9.6	206.0	-10.4	208.0	-10.0	209.0
	S.D.	0.1	0.9	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	2.4
60	Mean	-9.9	204.0	-9.6	206.0	-10.4	208.0	-9.9	210.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.6
61	Mean	-10.1	204.0	-10.0	206.0	-9.9	209.0	-10.1	209.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.2	0.8	0.1	1.2
62	Mean	-10.1	205.0	-10.1	207.0	-10.1	209.0	-10.1	210.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1	0.8	0.2	1.0
63	Mean	-10.1	206.0	-9.8	208.0	-10.0	210.0	-9.9	211.0
	S.D.	0.1	0.6	1.4	0.8	0.2	0.8	0.1	1.3
64	Mean	-10.1	206.0	-10.0	208.0	-10.3	210.0	-10.0	211.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.7	0.2	0.7	0.1	1.2
65	Mean	-10.0	206.0	-10.0	208.0	-10.0	211.0	-10.1	211.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.6	0.2	0.8	0.1	1.2

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
66	Mean	-10.0	206.0	-10.0	208.0	-10.0	210.0	-10.1	211.0
	S.D.	0.0	0.5	0.1	0.6	0.1	0.9	0.1	0.5
67	Mean	-10.0	206.0	-10.0	207.0	-10.0	210.0	-10.1	209.0
	S.D.	0.0	0.4	0.1	0.7	0.1	0.5	0.1	0.6
68	Mean	-10.0	208.0	-10.1	210.0	-10.1	206.0	-10.0	205.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.7	0.3	0.9	0.2	0.6
69	Mean	-10.0	208.0	-10.1	210.0	-10.0	206.0	-10.0	204.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.9	0.1	0.7	0.2	0.9
70	Mean	-9.9	209.0	-9.9	205.0	-10.1	207.0	-9.9	205.0
	S.D.	0.1	0.5	1.5	0.6	0.1	0.7	0.1	0.5
71	Mean	-10.1	208.0	-9.9	205.0	-10.0	206.0	-10.0	204.0
	S.D.	0.1	0.9	0.1	0.8	0.1	0.7	0.1	1.1
72	Mean	-10.0	209.0	-10.0	206.0	-10.0	207.0	-9.9	205.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.8
73	Mean	-9.9	208.0	-9.9	205.0	-10.0	207.0	-9.9	205.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.0	0.6
74	Mean	-9.9	209.0	-9.9	205.0	-9.9	207.0	-9.9	205.0
	S.D.	0.0	0.5	0.1	0.6	0.1	0.5	0.1	0.5
75	Mean	-10.1	206.0	-9.9	206.0	-10.1	206.0	-9.9	205.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.6	0.2	0.8	0.1	1.3
76	Mean	-10.1	207.0	-10.1	209.0	-10.1	207.0	-9.9	205.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.6	0.2	0.6	0.1	1.0
77	Mean	-10.0	207.0	-10.0	209.0	-10.1	206.0	-10.0	204.0
	S.D.	0.1	0.8	0.1	0.7	0.1	0.8	0.1	1.9
78	Mean	-10.0	207.0	-10.0	209.0	-10.4	206.0	-10.0	205.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1	0.6
79	Mean	-10.0	204.0	-10.0	205.0	-10.0	205.0	-10.1	204.0
	S.D.	0.1	2.3	0.1	3.9	0.1	1.7	0.1	1.4

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (333 ppm)		Group 2 (1,000 ppm)		Group 3 (3,000 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
80	Mean	-9.6	199.0	-9.7	198.0	-9.5	201.0	-9.7	200.0
	S.D.	0.2	1.7	0.2	1.6	0.2	1.8	0.2	1.6
81	Mean	-9.5	199.0	-9.6	199.0	-9.5	200.0	-9.6	199.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.4	0.1	0.6
82	Mean	-9.9	206.0	-10.0	206.0	-9.9	206.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.2	0.7	0.1	1.2
83	Mean	-9.9	206.0	-10.0	206.0	-10.2	206.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.2	1.7	0.1	0.6	0.3	0.9	0.2	1.4
84	Mean	-9.8	205.0	-9.9	206.0	-10.1	206.0	-9.8	206.0
	S.D.	0.2	0.6	0.1	0.5	0.1	0.7	0.2	1.0
85	Mean	-10.0	205.0	-10.0	206.0	-10.1	206.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1	0.7
86	Mean	-10.0	205.0	-10.0	206.0	-9.9	206.0	-10.0	206.0
	S.D.	0.1	0.7	0.2	0.6	0.1	0.6	0.1	1.3
87	Mean	-9.9	205.0	-10.0	206.0	-9.9	205.0	-10.1	207.0
	S.D.	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1	0.9
88	Mean	-9.9	205.0	-10.0	206.0	-10.0	206.0	-10.1	207.0
	S.D.	0.1	0.4	0.1	0.5	0.1	0.4	0.1	0.5
89	Mean	-10.0	205.0	-9.9	206.0	-10.0	206.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.6	0.07	0.6
90	Mean	-9.9	205.0	-9.9	206.0	-10.0	206.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1	0.6
91	Mean	-9.9	205.0	-10.0	206.0	-10.1	206.0	-10.0	207.0
	S.D.	0.0	0.6	0.1	0.6	0.1	0.7	0.2	0.7
Total	Mean	-10.0	208.0	10.0	207.0	10.1	208.0	10.1	208.0
	S.D.	0.2	2.6	0.1	2.0	0.2	2.2	0.2	3.37

Volume in chamber : 1,000 L

Appendix 3. Concentration of iso-butylalcohol in the inhalation
chamber for 13 weeks

Unit : ppm

Exposed day	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
1	332.4±2.2	1011.0±19.2	3015.0±20.7
2	338.6±1.5	1020.9±20.7	3045.7±26.7
5	333.5±4.3	999.7±24.2	2905.3±47.4
6	337.9±5.3	1018.0±21.0	3006.5±54.5
7	329.8±2.4	1014.2±30.1	2985.8±14.8
8	332.7±4.3	1012.7±47.2	3007.6±20.5
9	335.4±1.1	1018.5±11.2	3021.6±6.1
12	336.8±1.0	1007.9±3.7	3020.5±7.8
13	336.7±3.5	1007.4±12.5	3032.2±32.8
14	332.5±2.6	997.0±11.3	2967.1±29.1
15	336.6±1.1	1011.3±4.9	3031.6±26.7
16	338.4±5.0	1058.2±44.3	3209.6±131.7
19	332.5±3.7	1047.7±51.2	3120±166.1
20	334.6±1.3	1020.9±18.2	3015.2±32.2
21	330.5±3.1	1008.9±10.7	2974.6±28.5
22	333.2±3.0	1000.4±17.4	3007.2±19.5
23	332.4±2.4	997.5±15.5	3042.1±70.5
26	333.6±4.1	998.8±8.4	2958.3±120.8
27	334.6±3.4	1019.6±17.6	3020.0±28.6
28	331.6±3.4	1001.7±11.1	2987.0±21.3
29	334.6±4.4	1015.7±21.3	3007.0±55.8

Exposed day	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
30	332.4 ± 2.8	1002.5 ± 12.6	3001.7 ± 10.4
33	333.4 ± 1.6	1003.9 ± 26.5	3010.3 ± 23.6
34	332.4 ± 3.8	1011.9 ± 21.6	2997.3 ± 6.8
35	330.0 ± 3.9	1013.5 ± 31.5	2994.5 ± 8.0
36	332.3 ± 3.3	1016.0 ± 32.7	3017.0 ± 41.6
37	332.9 ± 1.7	989.1 ± 31.9	3001.0 ± 27.0
40	334.0 ± 0.9	1003.3 ± 17.1	3002.5 ± 26.1
41	334.7 ± 1.3	1000.2 ± 7.0	3012.0 ± 26.0
42	331.6 ± 2.2	1008.7 ± 13.2	2985.1 ± 28.5
43	332.2 ± 2.7	1002.8 ± 10.1	2995.1 ± 14.9
44	330.6 ± 3.1	1008.2 ± 20.1	3022.9 ± 34.7
47	332.1 ± 2.6	1002.3 ± 19.3	3001.7 ± 35.1
48	330.6 ± 3.0	1008.6 ± 11.9	2991.2 ± 26.8
49	331.9 ± 2.6	1022.1 ± 24.9	3008.2 ± 29.0
50	333.9 ± 4.2	997.9 ± 11.0	2993.9 ± 14.4
51	332.7 ± 1.8	999.8 ± 11.8	3005.5 ± 14.1
54	331.3 ± 5.8	996.9 ± 30.7	2977.6 ± 78.2
55	333.0 ± 1.6	1009.4 ± 17.1	3001.3 ± 15.8
57	332.5 ± 3.5	1004.8 ± 21.6	3007.1 ± 30.9
58	331.9 ± 2.6	1006.4 ± 10.8	3013.6 ± 38.3
59	334.9 ± 7.7	1011.8 ± 30.2	2993.5 ± 51.3
61	330.2 ± 4.5	1006.5 ± 20.9	2975.1 ± 81.5
62	332.0 ± 5.1	993.5 ± 19.9	2994.3 ± 39.7
63	333.3 ± 5.1	1007.4 ± 35.1	2981.3 ± 27.3

Exposed day	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
64	334.4±3.6	1026.9±33.5	3000.0±13.6
65	335.5±9.7	998.9±20.1	3006.4±32.1
68	332.4±4.0	1001.0±47.0	2997.3±26.1
69	334.2±2.2	998.0±22.7	2989.8±9.4
70	335.8±10.1	1002.8±11.2	3010.6±43.5
71	331.7±2.0	994.8±21.2	2972.2±20.9
72	330.5±3.1	1010.0±13.8	3005.8±22.7
75	331.2±4.7	1004.5±13.8	3006.1±20.5
76	334.1±3.9	1004.7±15.1	3013.6±34.2
77	334.3±6.5	996.0±26.2	3007.1±73.6
78	330.6±17.1	1014.3±48.2	3027.9±171.5
79	331.8±5.1	1003.2±25.6	2999.9±29.2
82	331.9±4.3	1004.6±37.7	2986.6±30.3
83	332.7±2.6	1026.4±30.3	3004.1±13.7
84	333.0±4.0	1015.5±26.7	2992.1±34.4
85	332.8±2.4	1009.7±14.6	2978.6±14.8
86	333.6±4.6	1002.4±15.5	3011.3±37.4
89	334.2±2.5	1010.5±7.9	3011.3±28.4
90	332.0±1.8	1010.1±6.4	3001.9±17.0
91	331.5±17.0	1004.9±10.0	2985.7±17.6
Total mean	333.1 ± 2.0	1008.5 ± 11.4	3005.7 ± 36.1

All values are expressed as mean ± SD.

Total exposed times were 390 hours, 6 hours a day, 5 days a week for 13 weeks.

Appendix 4. Changes of body weight in male rats after inhalation of iso-butylalcohol during the experiment

Unit : g

Exposed week	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
0	169.9±4.7	169.8±4.7	169.9±4.7	170.0±4.7
1	226.5±5.9	226.1±8.8	225.8±7.4	225.8±7.0
2	271.9±8.3	271.6±9.6	269.9±13.0	270.9±8.5
3	308.2±8.8	304.4±15.2	310.3±14.5	305.9±12.5
4	333.2±11.7	328.5±16.0	333.7±17.1	328.5±13.3
5	354.2±11.2	351.0±17.9	356.4±19.7	349.5±16.4
6	366.1±13.8	364.8±17.7	370.9±20.7	361.2±15.5
7	388.9±16.7	383.8±21.0	389.6±21.6	375.8±16.0
8	400.8±16.1	395.8±20.4	399.6±6.1	387.3±15.2
9	410.0±18.8	405.6±20.2	406.8±22.4	394.0±18.3
10	421.1±20.3	415.2±19.7	417.9±24.8	404.8±18.8
11	432.0±19.7	426.0±22.8	427.7±23.1	416.8±19.6
12	440.3±21.2	435.0±20.6	434.8±23.6	426.6±18.8
13	442.4±23.0	439.4±20.9	441.5±24.1	427.9±21.0

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 5. Changes of body weight in female rats after inhalation of iso-butylalcohol during the experiment

Unit : g

Exposed week	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
0	138.3±4.8	138.3±4.8	138.4±5.0	138.6±4.9
1	165.4±9.5	164.6±7.4	169.3±8.7	166.5±4.3
2	187.2±7.9	183.1±8.5	188.9±11.6	187.0±5.5
3	206.4±15.9	198.3±12.5	207.3±14.3	202.8±4.0
4	212.5±17.1	208.4±14.5	214.1±18.7	213.7±6.8
5	225.3±16.8	216.1±13.8	225.1±17.4	221.2±8.4
6	227.6±19.9	217.3±15.0	227.5±17.0	222.6±7.2
7	234.5±16.9	226.4±15.8	233.3±17.4	234.0±10.8
8	239.2±20.7	226.9±16.0	235.3±17.6	233.5±10.6
9	240.1±18.7	232.1±16.0	245.2±19.6	239.1±8.1
10	248.5±23.3	232.9±16.3	250.5±16.3	243.0±5.2
11	256.3±24.1	243.0±15.8	260.8±15.9	253.8±8.3
12	257.7±21.0	245.3±16.0	261.0±16.9	255.2±7.8
13	258.9±22.4	247.9±14.9	261.4±15.0	253.2±7.0

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 6. Changes of food consumption in male rats after
inhalation of iso-butylalcohol during the experiment

Unit : g/day/rat

Exposed week	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
0	23.1±1.3	22.6±1.1	22.4±1.9	22.6±1.3
1	24.9±5.9	24.3±1.7	25.0±2.7	24.6±1.2
2	23.7±1.6	22.3±1.3	23.5±1.6	24.3±2.0
3	20.1±2.2	19.4±1.5	19.4±2.1	20.5±1.2
4	19.5±1.1	19.6±2.2	19.1±1.9	19.3±1.7
5	19.3±2.6	18.5±1.8	18.1±1.8	17.6±2.9
6	21.6±2.0	21.4±1.8	21.8±2.1	21.5±2.4
7	23.6±2.0	23.4±1.5	22.5±2.9	23.3±2.7
8	20.7±1.8	22.2±1.9	20.8±3.1	19.7±1.8
9	22.5±4.9	22.4±1.5	23.7±2.3	22.3±1.6
10	24.6±2.9	24.5±2.4	24.8±2.3	24.9±2.7
11	23.6±2.2	22.3±3.5	21.8±2.0	22.0±1.9
12	21.0±1.8	20.8±1.8	21.3±1.7	20.2±1.3
13	21.6±3.5	19.5±2.2	21.9±1.9	19.8±1.8

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 7. Changes of food consumption in female rats after
inhalation of iso-butylalcohol during the experiment

Unit : g/day/rat

Exposed week	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
0	18.1±1.4	17.9±1.4	18.5±1.9	17.4±1.2
1	18.2±2.0	19.2±1.5	18.9±2.0	18.2±2.0
2	16.6±1.6	15.5±2.4	16.2±1.7	15.0±2.5
3	14.2±3.0	14.3±2.3	12.2±3.4	14.1±1.5
4	13.4±2.1	14.9±1.9	13.3±2.9	19.3±1.7
5	13.7±2.1	12.7±1.5	14.7±3.0	13.1±2.3
6	15.4±1.4	14.4±1.8	14.4±2.4	14.7±1.8
7	16.5±2.2	15.5±1.4	15.7±3.9	14.6±3.8
8	13.9±2.4	12.3±2.8	14.5±2.1	14.9±2.2
9	16.1±2.8	15.6±2.0	15.3±2.0	15.8±1.9
10	16.6±2.8	14.8±2.4	15.9±2.8	16.6±1.7
11	13.3±3.0	14.3±3.5	14.9±2.8	14.8±1.9
12	15.1±3.0	14.1±1.8	15.5±1.8	12.5±2.6
13	14.5±2.1	13.0±2.1	15.3±1.9	12.7±2.9

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 8. Gross findings of necropsy in male rats after
inhalation of iso-butylalcohol for 13 weeks

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Thymus				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Adrenal				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Testis R				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Testis L				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Heart				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Lung				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Kidney R				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Kidney L				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Spleen				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Liver				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Brain				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Other organs				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10

Appendix 9. Gross findings of necropsy in female rats after inhalation
of iso-butylalcohol for 13 weeks

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Thymus				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Adrenal R				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Ovary R				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Ovary L				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Heart				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Lung				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Kidney R				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Kidney L				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Spleen				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Liver				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	10
Brain				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	9	10	10
Hydrocephalus		1		
Other organs				
No. of observations	10	10	10	10
Normal findings	10	10	10	9
Uterus hydrometra				1

Appendix 10. Absolute organ weight of male rats after inhalation
of iso-butylalcohol for 13 weeks

Unit : mg

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Thymus	363±68	375±57	352±63	409±96
Thyroid R	11±4	15±8	15±5	12±2
Thyroid L	11±3	15±8	15±5	12±3
Adrenal R	28±2	28±4	29±4	28±7
Adrenal L	27±2	29±6	28±4	28±5
Testis R	1751±115	1732±276	1794±94	1778±121
Testis L	1749±130	1727±265	1830±95	1787±113
Heart	1294±96	1336±63	1304±81	1297±86
Lung	1794±145	1885±472	1841±160	1779±183
Kidney R	1328±118	1346±84	1346±108	1349±110
Kidney L	1361±115	1356±98	1351±70	1324±82
Spleen	717±51	729±86	719±61	721±79
Liver	10931±921	10656±519	10824±702	10469±953
Hypophysis	14±4	17±6	15±4	12±5
Brain	1824±109	1825±62	1818±77	1821±86

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 11. Absolute Organ weight of female rats after inhalation
of iso-butylalcohol for 13 weeks

Unit : mg

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (333 ppm)	Group 2 (1,000 ppm)	Group 3 (3,000 ppm)
Thymus	270±112	238±36	234±33	278±51
Thyroid R	9±2	9±4	8±2	9±2
Thyroid L	7±3	9±2	9±2	9±2
Adrenal R	30±8	34±7	36±7	34±4
Adrenal L	33±4	33±6	36±6	35±8
Ovary R	42±10	43±16	46±7	50±13
Ovary L	43±9	45±10	52±12	55±13
Heart	838±75	795±65	866±78	878±187
Lung	1272±79	1254±114	1378±82	1284±99
Kidney R	783±100	768±35	790±49	778±72
Kidney L	774±82	743±44	797±59	749±46
Spleen	535±77	501±39	536±43	534±67
Liver	6097±736	5766±484	6047±349	6000±213
Hypophysis	12±3	13±3	13±3	16±2
Brain	1689±73	1636±59	1729±159	1630±73

All values are expressed as mean ± S.D.

Iso-butylalcohol의 흡입독성연구
(화확연 99-55-125)

발 행 일 : 1999. 5.

발 행 인 : 원 장 정 호 근

연구수행자 : 충남대학교 수의과대학 윤효인

발 행 처 : 한국산업안전공단

산업안전보건연구원

주 소 : 인천광역시 부평구 구산동 34-4

전 화 : (032)5100-891

(042)863-8183

F A X : (032)518-6483

비매품