자가냉각캔용 냉매의 SD Rat를 이용한 흡입독성연구

1998

한국산업안전공단
산업안전보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과를 1998년도 산업보건연구원 연구사업인 실험동물을 이용한 화학물질의 급성 흡입독성연구로하여 “자가냉각캔용 냉매의 SD Rat를 이용한 흡입독성연구”의 연구결과 보고서로 제출합니다.

1998년 12월 30일

제 출 자 : 산업안전보건연구원장 정 호 근

연구책임자 : 책임연구원 김 현 영
공동연구자 : 유일재, 임철홍, 맹승희, 정용현, 이준연, 정재황, 한정희, 김광진, 이성배, 장동혁, 전윤석, 이종윤, 함병진, 이용묵

산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터

목 차

Abstract ····· 4

I. 서 론

1. 연구배경 및 목적 ····· 6

II. 재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물 ····· 8
2. 동물관리 및 사육환경 ····· 8
3. 시험물질 폭로방법 ····· 9
4. 흡입쳄버내 환경 monitoring ····· 11
5. 시험방법
   1) 급성흡입독성 ····· 12
   2) 반복투여흡입독성 ····· 13
6. 통계처리 ····· 17

III. 실험결과

1. 급성흡입독성

1) 흡입쳄버내 환경 …… 18
2) 시험물질 폭로농도 monitoring …… 19
3) 실험동물의 임상증상 …… 20
4) 병리학적 검사 …… 22
5) 조직병리 검사 …… 29
6) 치사농도 …… 29

2. 반복투여흡입독성

1) 흡입쳄버내 환경 …… 31
2) 시험물질 폭로농도 monitoring …… 32
3) 실험동물의 임상증상 …… 34
4) 동물의 체중 변화 …… 34
5) 사료섭취량 …… 37
6) 뇨검사 …… 40
7) 병리학적 검사 …… 43
8) 소핵시험 …… 45

IV. 고 찰 …… 55

V. 결 론 …… 60

VI. 참고 문헌 …… 61

VII. Appendixes …… 63

Studies on Inhalation Toxicity of Coolants for Self Cooling Cans Using SD rats.

Hyeon Yeong Kim, Il Je Yu, Cheol Hong Lim, Seung Hee Maeng, Yong Hyun Chung, Jun Yeon Lee, Jae Hwang Jeong, Jeong Hee Han, Kwang Jin Kim, Sung Bae Lee, Yong Mook Lee.

Industrial Chemicals Research Center, Industrial Safety and Health Research Institute, Korea Industrial Safety Corporation
104-8 Moonji-Dong, Yusung-Ku, Taejon 305-380, Korea

- Abstract

Using SD rats, the acute inhalation toxicity of CF_3I was investigated with single dosage for four hours and client provided. Test Samples were examined through micronucleus tests and inhalation toxicity tests with repeated dosages for six hours a day, five days a week, during four weeks. The results are as follows:

1. In acute inhalation toxicity test, on clinically specific symptom or histopathological abnormality in the testing animals of the CF_3I exposure groups were observed comparing to the control

group. No death was appeared in the 60,000 ppm and 100,000 ppm groups. So the lethal concentration was estimated above 100,000 ppm.

2. In four-week repeated exposed inhalation toxicity tests, no specific sign caused by the testing materials was observed on the clinical symptoms, body weight variation, feed consumption, and urinalysis data in the testing groups with reference to the control group. In hematorogical and biochemical blood tests of the testing groups, the significant, but in their normal ranges, value dependencies of glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferse and etc. on the testing material cocentration were observed. In histo-pathological tests, no specific lesion or concentration dependent change due to the testing material dosage was observed in both sexes of the female and male in the tested animals.

And in micronucleus tests on marrow cells extracted from the tested animals which were repeatedly exposed in the testing materials during four weeks, the appearance frequencies of micronuclei were significantly increased compared to the control groups, and the dependency on the exposure concentration appeared to be positive.

자가냉각캔용 냉매의 SD Rat를 이용한 흡입독성 연구

김현영, 유일재, 임철홍, 맹승희, 정용현, 이준연,
정재황, 한정희, 김광진, 이성배, 이용묵

산업보건연구원 산업화학물질연구센터, 대전시 유성구
문지동 104-8, 305-380.

I. 서 론

1. 연구배경 및 목적

지난 1998년 8월 탄화수소 및 할로겐화탄화수소를 주성분으로한 압축성 혼합가스를 사용하여 압축가스의 기화시 매체의 온도 저하 원리를 이용한 자가 냉각제용 냉매를 (주) 미래와사람(서울특별시 강남구 대치동 942-1, 대표 권성문)이 개발하였음이 보도된바 있으며(중앙일보, 1998., 동아일보, 1998), 이의 관련으로 (주) 미래와사람에서 한국산업안전공단 산업보건연구원에 개발물질의 일반독성을 중심으로 한 유해성을 검토하기 위해 실험동물인 Sprague Dawley(SD) rat를 이용 전신폭로에 의한 급성흡입독성과 반복투여(4주)에 의한 흡입독성연구가 의뢰되어 본 연구를 수행하게 되었다.

연구에 사용된 시험물질의 성분과 조성은 연구 의뢰자의 기밀 요청에 의해 시험물질 또는 Test sample로 칭하였으며, 이는 흡입독성자료 등 유해성 평가 자료가 없어 건강장해 예방을 위한 독성 예측이 어려우며, 독성의 정도를 알 수 없어 이의 취급에 따른 작업환경 관리를 위한 대처 방안 연구에 어려운점이 있다. 따라서 본 개발물질을 시험물질로 하여 생체에 미치는 유해성을 예측하고자 실험동물인 SD rat를 이용 전신폭로에 의한 흡입독성을 중심으로 유해성을 연구하고자 하였다.

이를 위해 우선 시험물질의 독성 정도를 예측하기 위하여 4시간 단회 투여에 의한 급성흡입독성과 반수치사농도(LC_{50} ; Lethal concentration of 50 percent kill) 등을 시험하고, 각국의 유해물질 분류기준(노동부, 1997. 환경부, 1997. Classification and Labelling System of Hazardous Chemicals in European Union, 1997)에 의한 무영향농도(No Observed Effect Level; NOEL)인 NOEL 값의 기준 등을 참고하여 반복투여 흡입독성시험의 시험물질 폭로농도를 설정하였으며, 이를 토대로 SD rat를 이용 일일 6시간, 주 5일, 4주간 전신폭로를 통하여 시험물질이 실험동물에 미치는 임상적 증상의 영향과 뇨검사, 체중변화, 혈액 및 혈액생화학적 소견, 소핵시험, 병리조직학적 검사 등을 통한 시험물질의 흡입독성을 연구하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물

시험물질은 연구의뢰자가 제공한 물질을 사용하였다. 급성 흡입독성 연구에서는 99.77 %의 CF_3I (Ajay North America, LLC., Lot No. 062398-FC)를 사용하고, 반복투여 흡입독성연구에서는 Appendix 15에 나타낸 자가냉각캔용 혼합가스상 물질(주식회사 미래와사람, Lot No. OS-22C)을 사용하고 대조물질은 Hepa filter를 통과시켜 정화된 청정 공기를 사용하였으며 실험동물은 특정병원체 부재동물 (Specific Pathogen Free, SPF) Sprague-Dawley(SD) Rat를 사용하였다.

급성 흡입독성에서는 암·수 각 6주령의 실험동물을 대한동물실험센터에서, 반복투여흡입독성에서는 암·수 각 6주령의 실험동물을 일본 Charles River Japan. Inc. Atsugi Breeding Center로부터 분양 받아 barrier system의 동물사육실에서 순화시킨 후 건강하고 발육 양호한 동물을 사용하였다.

시험물질 투여 1일전 군 분리를 하였으며, 군 분리시 실험동물의 체중은 급성 흡입독성의 경우 10주령으로 수컷은 302.8 ± 19.20 g, 암컷은 204.9 ± 6.34 g이었으며, 반복투여 흡입독성의 경우 7주령으로 수컷은 260.6 ± 37.13 g, 암컷은 193.1 ± 28.08 g이었다.

2. 동물관리 및 사육환경

순화 후 체중을 지표로 하여 폭로군 별 체중 편차가 최소화 되도록 실험군을 분리하고, 1대조군 3폭로군(급성의 경우 2폭로군)으로 하여 4대의 흡입챔버(inhalation chamber)내 5연식 금망케이지를 사용하여 군

별, 동물별로 각각 개별 수용하고 정화된 청정공기(분진농도 Class 10,000이하)를 이용 온도 23 ±2 ℃, 상대습도 40-70 %, 환기회수 11-15 회/시간, 압력 5-15 mmAq(음압), 조명 150 - 300 Lux로 12시간(오전9시-오후9시)으로 한 barrier system의 흡입쳄버내에서 실험하였으며, 사료는 실험동물용 멸균사료(제일제당 주식회사)를, 음수는 멸균 정제수를 자동급수로 하여 자유로이 섭취토록 하였다.

3. 시험물질 폭로방법

시험물질의 폭로는 photo. 1과 같이 용적 1 ㎥의 흡입쳄버(Model No. SIS-20RG, SIBATA Co. LTD, Japan)와 시험물질 흡입시험시설(Appendix 16)을 이용 실험동물에 전신폭로 하였다.

시험 군별 폭로농도는 문헌조사 및 예비실험을 통하여 급성 흡입독성시험 농도를 설정하고, 이의 시험결과와 유해물질 분류기준(노동부, 1997) 및 EU의 유해화학물질 분류와 표시제도(국립환경연구원, 1997) 등의 유해성물질 기준자료 등을 통하여 반복투여 흡입독성을 위한 농도를 설정하였다.

시험물질의 폭로방법은 gas generator(Model No. VG-4R, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 시험물질을 일정량의 청정공기와 혼합하여 설정농도로 각각 조절한 후 흡입쳄버내로 공급 실험동물에 전신 폭로 시켰다.

Photo. 1. Inhalating exposure chamber

4. 흡입쳄버내 환경 monitoring

시험물질 폭로 중 각 군별 흡입쳄버내의 환경조건들을 monitoring 하였다. 온도, 습도, 압력, 환기량은 쳄버내 부착된 센서와 환경제어장치(Model No. ICS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 30분에 1회 측정하고 이를 자동 기록되게 하였다. 시험물질의 농도는 자동 sampling 장치가 부착된 G.C(Model No. GCS-14PFFS, SHIMADZU, Japan)를 이용 폭로기간 중 15분 간격으로 1회씩 쳄버내 시험물질의 농도를 monitoring하였으며 검출된 시험물질(Test sample)은 Appendix 15와 같은 비율로(평균) 측정되었으며, 측정된 각각 농도(부피 농도)를 합하여 총폭로농도(Test sample)로 환산하여 나타내었으며 측정에 사용된 G.C의 분석조건은 아래와 같다.

【 G.C의 분석조건 】

Detector : FID(Flame Ionization Detector)
Column : Silicon DC-200 15% Chromosorb(AW-DMCS), mesh: 80/100, length: 0.5 m
Det. temp. : 150 ℃
Oven temp. : 50 ℃
Inj. temp. : 100 ℃
Injection Volume: Gas Sample 1 ㎖
Chemical detector unit : ppm(v/v)

5. 시험방법

1) 급성흡입독성

실험동물은 대조군과 폭로군으로 구분하고, 폭로군은 시험물질의 폭로농도별 2단계로 암, 수 각 5마리를 한군으로하여 대조군을 포함 3단계, 총 30마리를 사용하였다.

시험군별 폭로농도는 문헌조사 및 예비실험을 통하여 급성흡입독성 시험 농도를 설정하여 Table 1과 같이 시험군을 조성하였다.

시험물질 투여시간 및 기간은 4시간 1회로 하였으며, 투여 기간 중 쳄버내 온도, 습도, 압력, 환기량은 30분에 1회, 폭로농도는 15분에 1회씩 측정하고 폭로기준에 부합되도록 조절하였다.

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

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

Table 1. Experimental design on the study of acute inhalation toxicity of CF_3I

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N	Animal No.
CF_3I	Group 0	0	Male	5	1001-1005
			Female	5	2001-2005
	Group 1	60,000	Male	5	1101-1105
			Female	5	2101-2105
	Group 2	100,000	Male	5	1201-1205
			Female	5	2201-2205

2) 반복투여 흡입독성

실험동물은 Table 2와 같이 암, 수 각 10마리를 한 군으로, 대조군과 150, 600, 2,400 ppm의 폭로군으로 구분하고, 시험물질 폭로군은 1일 6시간, 주 5일, 4주간 반복투여 후 실험동물에 대해 다음과 같이 임상검사 및 병리학적검사를 실시하였다.

Table 2. Experimental design on the study of 4 Weeks inhalation toxicity of Test sample

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N	Animal No.
Test sample	Group 0 (Control)	0	M	10	1001-1010
			F	10	2001-2010
	Group 1 (Low)	150	M	10	1101-1110
			F	10	2101-2110
	Group 2 (Medium)	600	M	10	1201-1210
			F	10	2201-2210
	Group 3 (High)	2,400	M	10	1301-1310
			F	10	2301-2310

M; Male, F; Female, N; Number

(1) 실험동물의 임상증상

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

(2) 체중측정

동물도입과 순화 종료후 군분리시 체중을 측정하고, 폭로기간 중에는 주 2회이상 모든 동물에 대해 체중을 측정하였다.

(3) 사료섭취량 측정

시험물질 폭로기간 중 주 2회이상 모든 동물에 대해 개별적으로 사료 섭취량을 측정하였다.

(4) 뇨검사

시험물질 폭로 종료후 부검 직전에 모든 동물에 대해 뇨검사용 Bio-Gen 10SGLM(Yeongdong Pharm Co.)을 이용 blood, bilirubin, urobilinogen, ketones, protein, nitrite, glucose, pH, S.g., leucocytes 등을 검사하였다.

(5) 병리학적검사

가. 부검소견

시험물질 폭로 종료 후 대조군과 폭로군의 실험동물(암, 수 각 40마리)에 대해 ethyl ether를 이용 마취시켜 채혈한 후 육안적으로 thymus, adrenal, testis, heart, lung, kidney, spleen, liver, brain, skin 등의 장기를 검사하였다.

나. 장기중량

육안적 검사 후 모든 동물에 대해 thymus, adrenal, testis, heart, lung, kidney, spleen, liver, brain 등의 장기조직을 분리한 후 각각의 장기에 대해 중량을 측정하고 이를 군별로 평균한 후 대조군을 기준하여 비교 분석하였다.

다. 혈액 및 혈액 생화학적 검사

부검시 복대동맥에서 혈액을 채취하여 백혈구 (white blood cell, WBC), 적혈구 (red blood cell, RBC), 헤모글로빈 (hemoglobin), 헤마토크리트 (hematocrit), 평균 적혈구 용적 (mean corpuscular volume, MCV), 평균 적혈구 혈색소량 (mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균 적혈구 혈색소 농도 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 등을 혈구계수기 (Sysmex F-820)를 이용하여 측정하고, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 (aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (alanine aminotransferase, ALT), 알카린포스파타제 (alkaline phosphatase, ALP), 글루코즈 (glucose), 요소질소 (blood urea nitrogen, BUN), 단백질 (protein), 콜레스테롤 (cholesterol), 크리아티닌 (creatinine), 총 빌리루빈 (total bilirubin) 등을 혈액생화학 분석기 (TBA20FR)로 측정하였다.

라. 병리조직 검사

혈액 분리 후 모든 동물을 부검하여 1차 육안적 관찰을 하였으며, 뇌, 폐, 간장, 신장, 정소 (난소), 비장, 부신, 흉선 등의 장기를 적출하여 각각의 중량을 측정한 후, 10 % 중성 포르말린 용액에 고정하였다. 장기조직은 paraffin에 포매하고 헤마톡시린과 에오신(Hematoxylin and Eosin) 및 파스-헤마톡시린(PAS-hematoxyline) 염색을 하여 광학현미경에 의한 병리조직학적 검사를 하였다.

마. 소핵시험

시험에 사용한 동물은 본 연구의 반복투여(4주) 흡입독성시험에서 사용한 동물을 이용하였다. 시험물질의 흡입폭로가 끝난 동물을 ethylether로 마취한 후 복대동맥에서 혈액을 취한 후 대퇴골에 혈액이 묻지 않도록 대퇴골을 절취 하였다. 골수는 우태아 혈청(fetal bovine serum, Gibco)을 사용하여 대퇴골에서 추출하여 원심관에 수집한 후, 1000 rpm에서 5분간 원심분리 시켜 상등액을 버리고 소량의 신선한 혈청으로 세포를 현탁시켰다. 세포현탁액을 슬라이드글라스에 도말하여 실온에서 건조시킨 후 methanol로 5분간씩 고정시키고, 고정된 표본에 acridine orange액(40 μg/ml, Sigma Lot 11H3650)을 점적하여 커버글라스로 덮어 형광염색 하였다.

표본의 관찰은 맹검법(blind method)으로 하되 400배이상의 배율에서 형광현미경(NIKON OPTIPHOT-2)을 이용하였으며, 형광 염색된 표본에서 도말 상태가 좋은 곳을 선택하여 다염성 적혈구(polychromatic erythrocyte, PCE) 1,000개에서 소핵을 갖는 세포를 계수 하였다. 다염성 적혈구의 구별은 관찰시야에서 핵이 없이 적색 형광 빛을 띠는 것으로 하였으며 소핵의 판정시 제일 큰 것은 적혈구 직경의 1/2로, 제일 작은 것은 식별이 가능한 것까지로 하여 판정하였으며, 주로 원형이나 기타 도너츠형, 반원형 등도 포함시켰다. 색깔은 근접한 유핵세포의 핵과 동일하게 녹색 형광 빛의 것을 소핵으로 판정하였으며, 통계처리는 용매대조군에 대한 시험물질 투여군의 소핵 출현빈도를 one-way ANOVA(Analysis of Variance) 등의 방법을 이용하여 유의차 검정을 하였으며 용량 의존성 검정을 위해서는 Cochran Armitage의 경향검정을 실시하였다.

기타 시험방법에 있어서는 OECD Guidelines for Testing of Chemicals (1981)의 repeated inhalation toxicity(Chapter 4, No.412)시험법을 참고하였다.

6. 통계처리

유의성 검정법으로 one-way ANOVA(Dunnett's Method)를 이용하여 유의성 검정을 하였으며, 소핵시험의 경우 소핵출현빈도의 유의한 증가에 의해 용량의존성의 검토에서는 유의수준 5 %에서 Cochran Armitage의 경향 검정을 하였다.

Ⅲ. 실험결과

1. 급성흡입독성

1) 흡입챔버내 환경

시험물질 폭로기간(4시간) 및 관찰기간(14일) 중 챔버내 환경측정 결과를 평균한 결과 Table 3와 같이 독성시험 가이드라인의 환경조건에 부합하였으며 환기는 챔버내 환기는 분당 202-205 ℓ/min로 환기횟수는 시간당 12회이상 이었다.

Table 3. Environmental condition in inhalation chamber during the exposed time

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
T(℃)	22.5 ± 0.36	21.5 ± 0.3	21.7 ± 0.42
RH(%)	55.8 ± 4.17	32.8 ± 4.79	32.8 ± 7.69
P(mmH_2O)	-10.2 ± 0.10	-14.0 ± 0.68	-13.1 ± 0.56
R(ℓ/min)	205 ± 0.53	202.9 ± 1.76	205.4 ± 1.18

2) 시험물질 폭로농도 monitoring

시험물질 폭로기간은 시험물질 폭로시작으로부터 시험물질 발생기 가동 종료시간으로하여 4시간으로 하였으며, 폭로 기간 중 챔버별 시험물질의 농도 측정 결과는 Appendix 1과 같으며 폭로된 평균농도는 시작 45분 후부터 폭로 종료시간(240분)까지의 농도를 평균하여 Table 4에 나타내었다. 대체로 설정치에 근접한 범위로 나타났으며 폭로시간별 농도변화는 Fig. 2와 같이 폭로시작 30분 또는 1시간이내에 안정화되었으며, 폭로 4시간 종료 후 시험물질 발생기를 정지하였으며, 30분 후 챔버내 시험물질의 농도는 5 %이하로 감소되었으며 1시간 경과시 챔버내 시험물질의 농도는 0 ppm으로 감소되었다.

Table 4. Concentration of CF_3I by exposure groups

Unit: ppm

Groups	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean ± SD
Group 1	60,000	65,183.66	42,513.45	59,736.33 ± 5,616.60
Group 2	100,000	133,297.27	84,079.39	104,545.46 ± 16,608.60

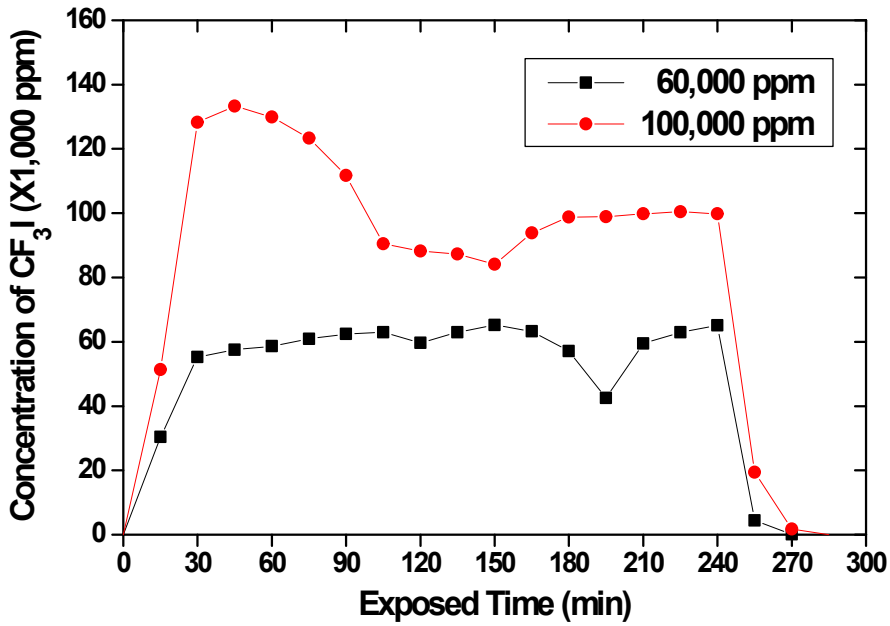


Fig. 1. Variation of the concentration in inhalation chamber during the exposed time

3) 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로기간 및 관찰기간 동안 시험물질의 흡입에 의하여 실험동물에 나타난 임상증상은 대조군과 비교하여 특이한 증상은 관찰되지 않았으며 사망례도 없었다.

4) 병리학적 검사

관찰기간 경과 후 생존동물을 ethyl ether로 마취하여 부검하고 혈액을 취한 후 병리학적 검사를 하였다. 육안적 관찰에서 암컷의 경우 60,000 ppm에서 2례, 100,000 ppm에서 1례가 lung pigment를 보였으며, uterus의 경우 1군에서 1례, 2군에서 3례가 증대 되었으며, 수컷의 경우 testis의 선천성 위축이 대조군과 1군에서 각각 관찰되었다. 그러나 이들은 용량 의존적 변화를 보이지는 않았으며, 기타 각 장기별 특이적 이상증상은 관찰되지 않았다.

부검에서 적출된 각 장기의 중량을 측정한 결과를 Table 5, 6에 나타내었다. 수컷의 경우 60,000 ppm에서 중량의 유의한 변화를 보였으며, 암컷의 경우 100,000 ppm에서 간장의 무게 감소가 있었으나 이들 모두 시험물질에 의한 용량 의존적 변화를 보이지는 않았으며, 흉선, 부신, 정소, 난소, 심장, 폐장, 뇌 등 각 장기의 시험물질에 대한 용량 의존적 특이성은 나타나지 않았다.

Table 5. Relative organ weights of male rats after inhalation of CF_3I

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
Thymus	140.70 ± 20.10	183.68 ± 47.75	137.04 ± 28.06
Adrenal R	8.95 ± 2.44	9.52 ± 2.41	7.38 ± 0.99
Adrenal L	10.16 ± 4.58	8.75 ± 1.12	8.16 ± 1.85
Testis R	443.37 ± 76.09	428.56 ± 93.82	502.39 ± 28.79*
Testis L	487.49 ± 23.95	454.52 ± 26.94	512.85 ± 29.53
Heart	348.70 ± 17.77	341.45 ± 48.30	343.63 ± 48.03
Lung R	270.73 ± 27.28	270.85 ± 47.17	257.51 ± 17.62
Lung L	148.06 ± 9.99	156.65 ± 24.25	142.97 ± 14.10
Kidney R	331.17 ± 33.36	318.39 ± 33.14	325.91 ± 13.29
Kidney L	330.79 ± 27.71	318.39 ± 24.22	319.99 ± 24.69
Spleen	204.51 ± 15.90	168.89 ± 17.91*	195.77 ± 12.76
Liver	2,685.84 ± 206.18	2,645.42 ± 225.59	2,675.84 ± 241.37
Brain	509.90 ± 16.83	497.04 ± 29.77	506.74 ± 21.70

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with the control: * $p<0.05$.

Table 6. Relative organ weights of female rats after inhalation of CF_3I

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
Thymus	181.93 ± 29.07	177.22 ± 61.60	190.39 ± 35.16
Adrenal R	14.78 ± 2.18	14.71 ± 1.16	14.32 ± 2.07
Adrenal L	16.70 ± 1.27	13.36 ± 1.75	14.41 ± 1.65
Ovary R	32.21 ± 3.27	31.57 ± 5.08	29.45 ± 5.37
Ovary L	28.47 ± 2.61	31.12 ± 5.35	28.38 ± 4.51
Heart	400.36 ± 53.94	373.09 ± 25.50	368.15 ± 14.08
Lung R	344.34 ± 34.47	308.16 ± 20.71	318.33 ± 62.81
Lung L	175.55 ± 9.92	164.04 ± 18.80	186.83 ± 25.21
Kidney R	321.35 ± 22.24	335.78 ± 16.70	314.59 ± 13.77
Kidney L	322.45 ± 24.54	306.01 ± 42.41	319.93 ± 12.07
Spleen	246.81 ± 20.36	231.57 ± 22.22	229.18 ± 16.70
Liver	2,576.37 ± 123.28	2,600.72 ± 269.23	2,479.36 ± 74.45
Brain	691.61 ± 49.24	743.77 ± 30.41	698.22 ± 31.57

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with the control: * $p<0.05$.

혈액 및 혈액생화학적 분석결과는 Table 7, 8, 9, 10에 나타내었다. Table 7, 8에서 보는 바와 같이 WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT 등은 정상 범주내(Biological Reference Data Book on Experimental Animals, 1989)의 결과를 보였다. 그리고 Table 9, 10에서와 같이 혈액 생화학적 분석결과에서는 신장에 영향을 미치는 수컷 2군의 BUN이 통계적으로 유의한 변화를 보였으나 정상치의 범주였으며, creatinine도 정상치를 보이고 있어 시험물질이 신장에 영향을 주고 있다고 판단되지는 않았다.

Table 7. Hematological values in male rats after inhalation of CF_3I

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
WBC	5.90 ± 1.51	5.40 ± 0.94	6.40 ± 0.78
RBC	7.90 ± 0.36	7.90 ± 0.20	8.10 ± 0.37
HGB	14.8 ± 0.60	14.7 ± 0.27	14.9 ± 0.48
HCT	45.3 ± 2.69	41.4 ± 0.44	46.9 ± 2.16
MCV	57.3 ± 1.72	57.1 ± 1.19	57.9 ± 1.67
MCH	18.7 ± 0.40	18.5 ± 0.52	18.3 ± 0.31
MCHC	32.7 ± 0.73	32.4 ± 0.42	31.7 ± 0.68
PLT	974.8 ± 70.3	934.2 ± 59.4	934.0 ± 35.0

All values are expressed as mean ± SD.

WBC, white blood cell ($10^3/mm^3$); RBC, red blood cell ($10^6/mm^3$); HGB, hemoglobin (g/dL); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin con. (%); PLT, platlet ($10^3/\mu^3$).

Table 8. Hematological values in female rats after inhalation of CF_3I

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
WBC	4.40 ± 1.13	3.50 ± 0.94	4.50 ± 0.89
RBC	7.10 ± 0.24	7.20 ± 0.19	7.30 ± 0.05
HGB	14.0 ± 0.46	13.8 ± 0.35	14.2 ± 0.34
HCT	41.4 ± 1.66	41.4 ± 1.13	41.9 ± 0.91
MCV	57.9 ± 1.38	56.6 ± 1.19	57.7 ± 1.30
MCH	19.5 ± 0.52	19.1 ± 0.52	19.6 ± 0.44
MCHC	33.7 ± 0.36	33.7 ± 0.35	33.9 ± 0.47
PLT	1,007.4 ± 89.9	1,076.8 ± 237.1	1,021.0 ± 15.4

All values are expressed as mean ± SD.

WBC, white blood cell ($10^3/mm^3$); RBC, red blood cell ($10^6/mm^3$); HGB, hemoglobin (g/dL); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin con. (%); PLT, platlet ($10^3/\mu^3$).

Table 9. Biochemical serum values in male rats after inhalation of CF_3I

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
TP	6.70 ± 0.21	6.90 ± 0.15	6.80 ± 0.15
BUN	17.4 ± 1.02	16.6 ± 1.59*	15.2 ± 0.74*
CRTN	0.70 ± 0.02	0.70 ± 0.02	0.60 ± 0.02
T-BIL	0.20 ± 0.00	0.20 ± 0.00	0.20 ± 0.00
GLU	131.3 ± 6.66	144.0 ± 18.3	141.6 ± 8.08
T-CHO	80.0 ± 7.94	86.4 ± 4.98	75.8 ± 2.59
AST	136.7 ± 8.08	131.0 ± 4.74	132.2 ± 13.0
ALT	33.7 ± 7.51	37.6 ± 4.56	40.2 ± 4.38
LDH	2,400.7 ± 303.7	2,273.4 ± 153.3	2,209.4 ± 640.7
ALP	276.7 ± 42.3	277.0 ± 30.8	280.6 ± 31.7

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with the control: * $p<0.05$

TP, total ptotein (mg/dL); BUN, urea nitrogen in blood (mg/dL); CRTN, creatinine (mg/dL); T-BIL, total bilirubin (mg/dL); GLU, glucose (mg/dL); T-CHO, total cholesterol (mmol/L); AST, aspartate aminotransferase (μ/L); ALT, alanine aminotransferase (μ/L); LDH, lactate dehydrogenase (μ/L); ALP, alkaline phosphotase (μ/L).

Table 10. Biochemical serum values in female rats after inhalation of CF_3I

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
TP	7.00 ± 0.20	7.00 ± 0.16	6.90 ± 0.15
BUN	18.1 ± 1.15	19.2 ± 2.52	20.3 ± 2.07
CRTN	0.70 ± 0.02	0.70 ± 0.02	0.70 ± 0.02
T-BIL	0.20 ± 0.06	0.30 ± 0.05	0.30 ± 0.05
GLU	6.70 ± 0.21	6.70 ± 0.21	6.70 ± 0.21
T-CHO	87.0 ± 15.7	103.2 ± 12.9	90.6 ± 6.07
AST	130.0 ± 3.00	123.8 ± 24.2	123.8 ± 24.2
ALT	30.0 ± 2.65	29.4 ± 2.88	29.6 ± 2.07
LDH	2,325.3 ± 81.8	2,041.8 ± 451.9	2,159.8 ± 104.3
ALP	212.3 ± 13.4	238.2 ± 42.3	206.2 ± 21.2

All values are expressed as mean ± SD.

TP, total ptotein (mg/dL); BUN, urea nitrogen in blood (mg/dL); CRTN, creatinine (mg/dL); T-BIL, total bilirubin (mg/dL); GLU, glucose (mg/dL); T-CHO, total cholesterol (mmol/L); AST, aspartate aminotransferase (μ/L); ALT, alanine aminotransferase (μ/L); LDH, lactate dehydrogenase (μ/L); ALP, alkaline phosphotase (μ/L).

5) 조직병리검사

조직병리학적 검사결과 시험물질에 의해 특이한 병변은 발견되지 않았다. 육안적으로 검은 반점이 보였던 암컷(실험동물 No. ; 2101, 2104, 2203)에서도 조직병리학적으로 특이한 증상은 관찰되지 않았으며, 정소위축을 보였던 수컷(실험동물 No. ; 1004, 1104)은 개체 특이성으로 판단되었고, 자궁 증대를 보였던 실험동물 4례(실험동물 No. ; 2105, 2201, 2203, 2204)는 생식주기가 proestrus, estrus에서 나타나는 정상적인 수준의 증대로 판단되었다. 따라서 각 장기별 육안검사, 혈액검사, 병리조직검사 등 병리학적 검사결과를 토대로 급성 흡입독성시험에서는 시험물질에 기인한 조직병리학적인 특이한 독성반응은 나타나지 않았다.

6) 치사농도(Lethal concentration)

60,000 ppm과 100,000 ppm의 급성 흡입독성 시험결과 Table 11과 같이 실험동물의 사망례는 관찰되지 않았다. 따라서 본 실험결과를 토대로 하여 볼 때 CF_3I의 50 %이상 치사농도(LC_{50})는 100,000 ppm을 상회할 것으로 확인되었다.

Table 11. Estimation of SD Rat lethal concentration of CF_3I

Exposure groups	Concentration (Mean±SD)	No. of animal		No. of death			Total mortality (%)
		male	female	male	female	(total)	
Group 0	0	5	5	0	0	0	0
Group 1	59,736.3 ± 5616.6	5	5	0	0	0	0
Group 2	104,545.5 ± 16,608.6	5	5	0	0	0	0

2. 반복투여 흡입독성

1) 흡입챔버내 환경

시험기간 중 각 군별 흡입챔버내 온도, 상대습도, 압력, 환기량의 일일 평균치는 Appendix 2, 3과 같이 측정되었으며, 이를 총 평균한 결과를 Table 12에 나타내었다.

챔버내 환기량은 205.39 - 207.35 ℓ/min으로 흡입챔버내 용량이 1,000 ℓ(1 ㎥)이므로 시간당 환기 횟수는 12.32 - 12.44회로 온도, 상대습도, 압력 등을 포함하여 각각 설정된 환경조건 범위 내에 부합하였다.

Table 12. Environmantal condition in inhalation chamber during the experiment

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
T (℃)	22.82 ± 0.37	22.49 ± 0.41	23.00 ± 0.35	23.13 ± 0.38
RH (%)	47.43 ± 6.28	48.90 ± 6.19	46.02 ± 6.05	39.59 ± 5.79
P(mmH_2O)	-10.02 ± 0.23	-9.95 ± 0.80	-10.00 ± 0.47	-9.89 ± 0.39
R(L/min)	205.39 ± 1.91	206.41 ± 2.91	207.35 ± 2.19	206.79 ± 2.34

T; Temperature, RH; Relative Humidity, P; Pressure, R; Flow Rate
All data values are expressed as total mean (for 4 weeks) ± SD.

2) 시험물질 폭로농도 monitoring

시험물질 투여기간 중 흡입챔버내 시험물질의 농도를 일일 평균치와 폭로기간 중 일일 투여 농도 변화를 Appendix 4와 Fig. 2에 나타내었다.

시험물질의 주 성분은 Appendix 15와 같이 C_3H_8과 CF_3I가 주성분으로 검출되었으며(ratio 1 : 2 ±5 %), dimethyl siloxane은 흔적 또는 0.01 ppm이하로 검출되지 않았다. 폭로기간 중 검출된 각 화학물질의 농도를 합하여 폭로 농도로 나타내었으며, 4주간 폭로농도의 최고치와 최저치 및 총평균 농도를 Table 13에 나타내었다. 측정 결과 설정치에 근접하는 총농도 기준치의 ±1.2 %의 범위에서 시험물질이 실험동물에 투여되었음을 나타내었다.

Table 13. Concentration of Test sample by exposure groups

Unit: ppm

Groups	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean ± SD
Control	0	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
Group 1	150	165.50	122.00	151.65 ± 9.72
Group 2	600	632.30	545.20	600.51 ± 23.23
Group 3	2,400	2,496.3	2,293.70	2,400.18 ± 64.49

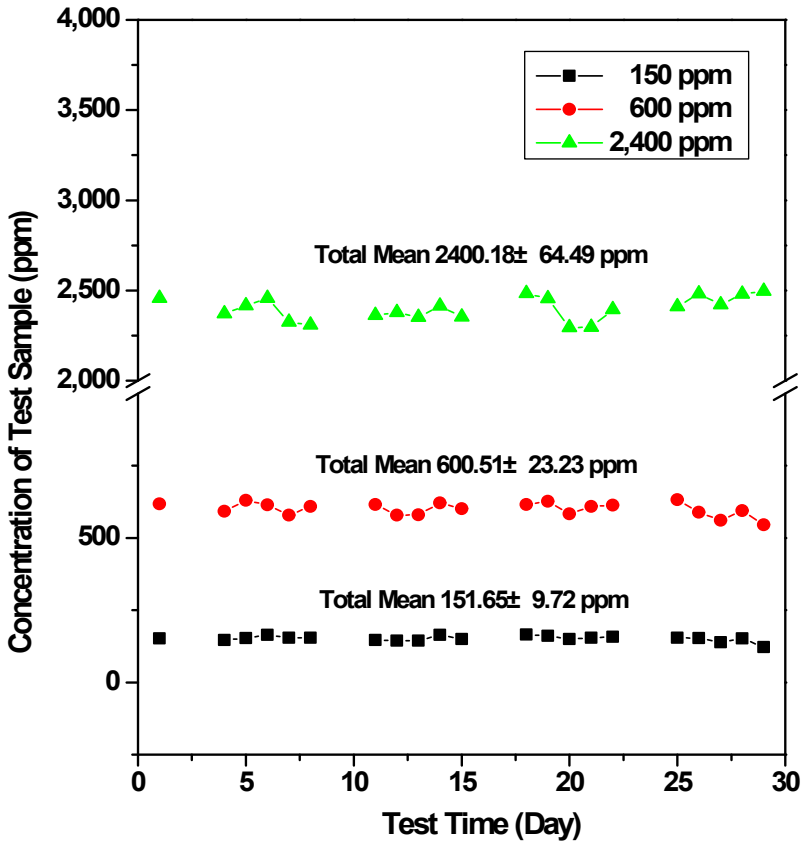


Fig. 2. Changes of concentration in ihhalation chamber during the experiment. S.D rats were exposed to 150, 600 and 2,400 ppm of Test sample, 6 hrs a day, 5 days a weeks, 4weeks.
Data are expressed as daily mean.

3) 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로 중 또는 종료후 1일 1회이상 실험동물에 대하여 활동성(activity)과 외관 및 호흡상태 등을 관찰하였으나 실험기간 중 동물의 사망례와 시험물질에 기인된 특이한 영향이나 임상증상은 관찰되지 않았다.

4) 동물의 체중변화

폭로기간 중 암, 수동물의 체중을 주 2회씩 측정하고 그 결과를 Appendix 5, 6에 표시하였으며, 실험기간 중 각 군별 실험동물의 체중변화량은 Fig. 3, 4과 같이 나타났다.
암컷의 경우 3군(2,400 ppm)은 다른군에 비해 다소 체중의 감소 경향을 보였으나 수컷의 경우는 변화가 없었다.

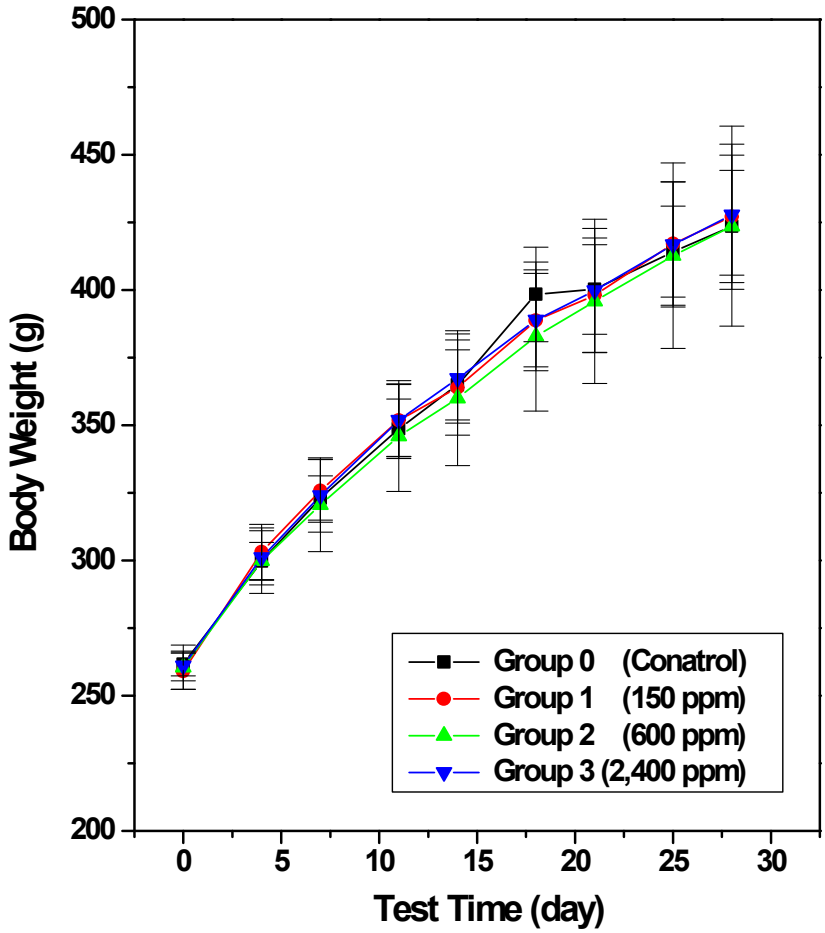


Fig. 3. Changes of body weight in male SD rats inhaled Test sample during the experiment.

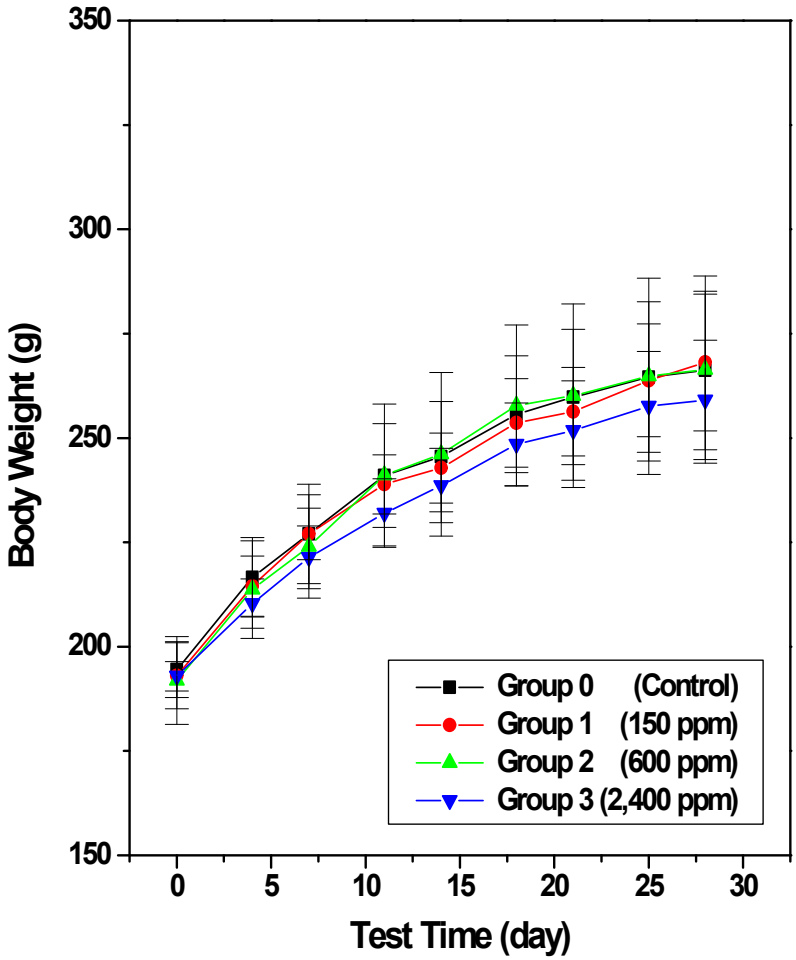


Fig. 4. Changes of body weight in female SD rats inhaled Test sample during the experiment.

5) 사료섭취량

폭로기간 중 실험동물의 사료섭취량을 주 2회씩 측정하고 그 결과를 Appendix 7, 8에 표시하였으며, 투여기간 중 시험 군별 동물 1마리당 사료섭취량을 3일 평균 섭취량으로 환산하여 시험군별 총 평균을 Fig. 5, 6에 나타내었다.

시험물질 폭로군별 1일간 동물 1마리당 사료섭취량(g)의 총 평균은 수컷의 경우 대조군은 29.7±1.9, 1군 31.8±3.1, 2군 31.2±4.6, 3군은 30.8±2.6이었으며, 암컷의 경우 대조군은 23.1±3.2, 1군 23.4±4.5, 2군 23.7±4.6, 3군은 21.0±3.1으로 측정되어 대조군을 기준하여 시험물질 폭로군에 대한 사료섭취량의 통계적 유의차는 보이지 않았다.

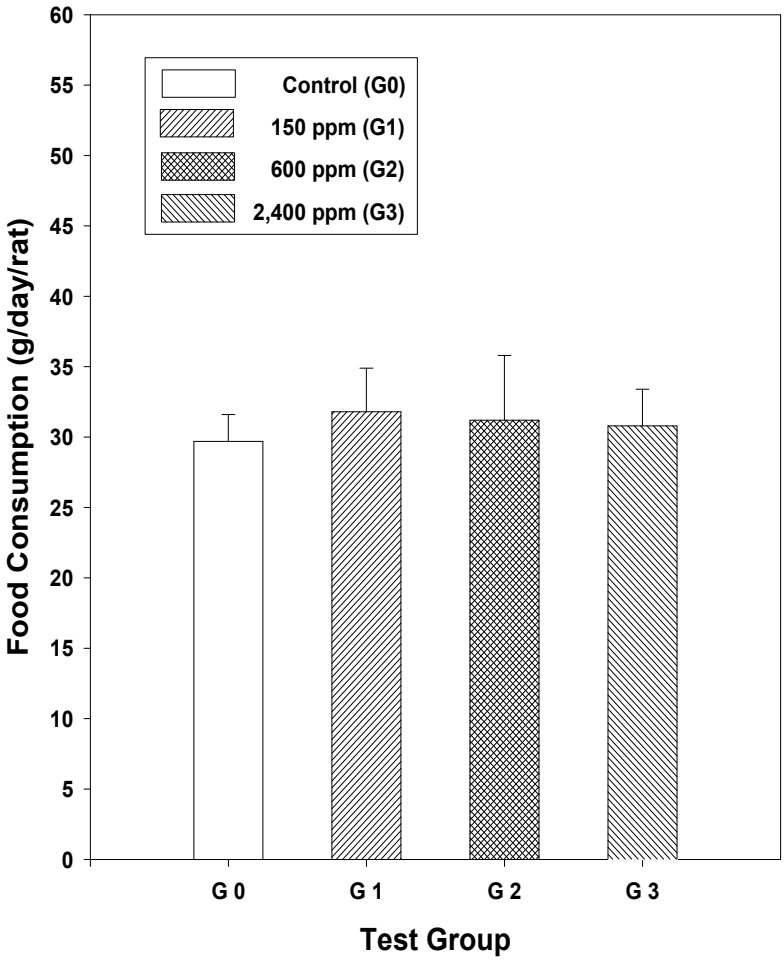


Fig. 5. Total mean food consumption of male SD rats inhaled Test sample during the experiment.

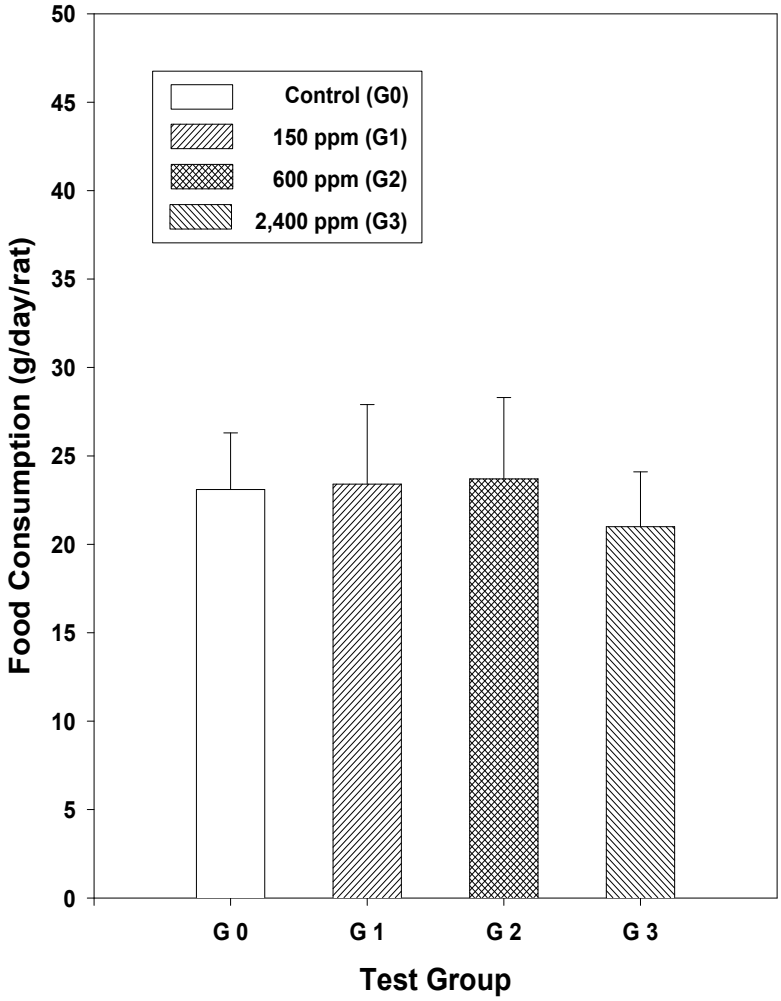


Fig. 6. Total mean food consumption of female SD rats inhaled Test sample during the experiment.

6) 뇨검사

시험물질 폭로 종료일에 뇨검사지(Urin stick)를 이용하여 잠혈, 빌리루빈, 유로빌리노젠, 케톤체, 단백질, 아질산, 포도당, pH, 뇨 비중(Sg), 백혈구 등을 측정한 결과를 Table 14, 15에 표시하였다. 수컷의 경우 2,400 ppm에서 간질환과 연관성이 있는 것으로 판단되는 빌리루빈, 유로빌리노젠의 유의적인 감소가 나타났으며, 암컷의 2,400 ppm에서도 감소 경향이 나타났으나 유의적 차이는 나타나지 않았다. 또한 모든 실험동물에 있어서 잠혈, 아질산, 포도당, 백혈구의 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

이상의 뇨검사 결과 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않아 정상범주 내에 있는 것으로 판단되었다.

Table 14. Urinary analysis in male SD rats after inhaled Test sample for 4 weeks

Test items	Group 0 (control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Blood (count/㎕)	<10	<10	<10	<10
Bilinogen (mg/100ml)	0.6 ± 0.16	0.5 ± 0.00	0.4 ± 0.21	0.1± 0.21
Urobilinogen (mg/100ml)	1.0 ± 0.00	1.0 ± 0.00	0.4 ± 0.52	0.3 ± 0.48
Ketone (mg/100ml)	7.0 ± 2.58	6 ± 2.11	5.0 ± 0.00	6 ± 1.58
Protein (mg/10ml)	44 ± 29.5	42 ± 31.20	22 ± 10.33	28 ± 6.32
Glucose (mg/100ml)	0.1 이하	0.1 이하	0.1 이하	0.1 이하
pH	6.2 ± 0.42	6.4 ± 0.70	6.5 ± 0.71	6.6 ± 0.52
Specific Gravity	1.023 ± 0.00	1.021 ± 0.00	1.018 ± 0.01	1.019 ± 0.00

Table 15. Urinary analysis in female SD rats after inhaled Test sample for 4 weeks

Test items	Group 0 (control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Blood (count/㎕)	<10	<10	<10	<10
Bilinogen (mg/100ml)	0.1 ± 0.16	0.05 ± 0.02	0.01이하	0.01이하
Urobilinogen (mg/100ml)	0.2 ± 0.32	0.1 ± 0.03	0.2 ± 0.42	0.1 ± 0.31
Ketone (mg/100ml)	4.5 ± 1.57	5 ± 0.00	4.0 ± 2.08	4.5 ± 1.57
Protein (mg/10ml)	20 ± 9.94	31 ± 26.01	22 ± 9.94	28 ± 6.29
Glucose (mg/100ml)	0.1 이하	0.1 이하	0.1 이하	0.1 이하
pH	6.3 ± 0.67	6.5 ± 0.83	6.4 ± 0.69	6.5 ± 0.83
Specific Gravity	1.018 ± 0.00	1.019 ± 0.01	1.018 ± 0.01	1.020 ± 0.01

7) 병리학적 검사

(1) 부검소견

시험물질의 폭로 종료 후 모든 동물에 대해 ethylether(SHOWA ETHER Ltd., Lot No. 140401)로 마취하여 복대동맥에서 채혈 후 부검하고 각 장기들에 대한 육안적 관찰소견의 결과를 Appendix 9, 10에 나타내었다.

관찰결과 대조군과 비교하여 투여군의 영양상태, 피모, 피부, 점막의 변화와 색소침착, 황달, 부종, 출혈, 궤양 등의 증상이나 기형, 유착 현상과 복수나 흉수의 저류 등 특이한 병변은 관찰되지 않았으며, gastrointestinal tract, pancreas, hepatobiliary system, urinary system, skeletal system, endocrine system, respiratory system, reproductive system 등에서도 시험물질의 흡입에 의한 특이한 증상은 발견되지 않았다. 단, 수컷 150 ppm군(동물 No. 1110)에서 testis atrophy와 600 ppm군(동물 No. 1202)에서 lung에 black pigment가 발견되었으나 농도의존성이 없었으며 시험물질에 기인된 영향으로 판단되지 않았다.

(2) 장기중량

부검 후 장기를 적출하여 무게를 측정하고 각 폭로 농도 군별, 각 장기별 평균 무게(절대중량)를 암·수로 구분하여 Appendix 13, 14에 표시하였으며, 이를 동물 체중 100 g당 해당하는 장기무게(상대중량)로 환산하여 Table 16, 17에 표시하였다.

수컷의 경우 Group 3(2,400 ppm)에서 lung R의 감소와, 암컷의 경우 Group 2, 3(600, 2,400 ppm)에서 liver가 Control군에 비해 유의한 감소를 보였다.

Table 16. Relative organ weight of male SD rats after inhaled Test sample for 4 weeks

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Thymus	140.0 ± 18.61	129.8 ± 21.87	144.2 ± 22.93	131.0 ± 15.44
Adrenal R	8.6 ± 0.34	8.3 ± 0.71	7.3 ± 0.75	7.4 ± 1.10
Adrenal L	8.4 ± 0.18	8.1 ± 0.78	7.3 ± 0.54	7.5 ± 1.05
Testis R	406.32 ± 4.02	384.7 ± 102.43	386.8 ± 41.56	389.3 ± 37.32
Testis L	404.6 ± 20.62	387.6 ± 103.35	389.0 ± 42.09	390.8 ± 39.60
Heart	329.1 ± 28.60	321.1 ± 22.66	328.6 ± 29.03	336.5 ± 30.43
Lung R	248.4 ± 24.82	229.7 ± 25.44	228.4 ± 18.14	217.2 ± 19.34*
Lung L	120.8 ± 8.61	116.6 ± 12.05	125.0 ± 12.03	116.6 ± 7.44
Kidney R	374.7 ± 42.35	357.4 ± 18.61	368.6 ± 31.39	372.5 ± 27.60
Kidney L	375.2 ± 40.96	355.0 ± 16.95	359.9 ± 31.10	368.8 ± 24.63
Spleen	174.7 ± 18.65	176.3 ± 21.25	192.4 ± 30.32	172.2 ± 10.92
Liver	2720.9 ± 264.60	2780.9 ± 278.15	2782.2 ± 288.22	2891.2 ± 273.07
Brain	516.4 ± 37.26	548.4 ± 25.30	540.4 ± 23.26	528.8 ± 18.11

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with control:
* $p < 0.05$
B.W.; S.D rat body weight of 28 day.

Table 17. Relative organ weight of female SD rats after inhaled Test sample for 4 weeks

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Thymus	185.5 ± 24.96	177.3 ± 28.21	190.6 ± 38.01	208.0 ± 23.24
Adrenal R	15.0 ± 2.93	14.7 ± 0.94	14.6 ± 1.10	15.3 ± 0.99
Adrenal L	15.4 ± 2.42	14.8 ± 1.10	14.6 ± 1.25	14.7 ± 0.99
Ovary R	30.1 ± 5.81	27.5 ± 2.85	26.4 ± 2.60	27.6 ± 1.63
Ovary L	27.6 ± 3.95	26.5 ± 2.81	25.8 ± 2.54	26.6 ± 1.80
Heart	346.5 ± 19.22	348.4 ± 30.07	358.3 ± 30.36	370.1 ± 35.91
Lung R	266.1 ± 25.70	262.4 ± 18.92	268.8 ± 21.65	270.1 ± 28.76
Lung L	143.9 ± 11.45	147.3 ± 8.88	149.4 ± 10.34	145.9 ± 9.84
Kidney R	349.1 ± 27.54	346.6 ± 45.88	354.2 ± 29.97	336.5 ± 27.45
Kidney L	347.1 ± 32.39	345.2 ± 45.76	360.1 ± 25.16	331.8 ± 32.30
Spleen	211.4 ± 33.18	194.1 ± 31.41	195.9 ± 21.83	185.2 ± 17.41
Liver	2941.6 ± 342.08	2940.7 ± 507.61	2744.0 ± 245.06*	2593.3 ± 178.71*
Brain	793.1 ± 35.74	813.0 ± 27.63	770.2 ± 30.62	793.7 ± 45.44

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with control:
* $p < 0.05$.
B.W.; S.D rat body weight of 28 day.

(3) 혈액 및 혈액생화학적 검사

폭로 종료 하루전 절식시킨 후 부검 당일 모든 동물에 대해 ethylether(SHOWA ETHER Ltd., Lot No. 140401)로 마취시켜 채혈하고 혈액학적 검사를 통해 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(HGB), 헤마토크리트(HCT), 혈소판(PLT) 등을 분석하여 그 결과를 Table 18, 19에 나타내었다.

WBC는 Group 3(2,400 ppm)의 수컷에서 유의한 증가를 보였으나 조직병리검사에서 뚜렷한 염증 현상을 관찰할 수 없었으며, spleen, thymus 등 조혈 관련기관의 조직 표본 관찰에서도 특이한 병변은 관찰되지 않았으며, 시험물질의 노출농도에 의한 농도 의존적 변화는 보이지 않았으며, 암컷에서도 유의한 변화는 없었다. RBC도 암, 수 모두에서 유의한 변화를 보이지 않았으며, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC 등은 암, 수 모두에서 정상범위(Biological Reference Data Book on Experimental Animals, 1989)를 보였다. platlet는 수컷에서는 유의한 변화가 없었으나 암컷의 150 ppm, 2,400 ppm에서 다소 유의한 감소를 보였으나 농도 의존적 변화를 보이지는 않았다.

Table 18. Hematological results in male SD rats inhaled Test sample for 4 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
WBC	7.0 ± 1.8	7.7 ± 1.1	7.0 ± 1.3	10.1 ± 2.0**
RBC	8.0 ± 0.3	8.1 ± 0.5	7.9 ± 0.4	8.2 ± 0.3
HGB	15.0 ± 0.5	14.9 ± 0.6	14.6 ± 0.6	15.4 ± 0.7
HCT	44.6 ± 1.8	41.4 ± 2.7	45.0 ± 2.0	46.2 ± 2.3
MCV	55.7 ± 1.6	56.3 ± 1.9	57.0 ± 2.1	56.7 ± 2.0
MCH	18.7 ± 0.7	18.4 ± 0.6	18.5 ± 0.6	18.9 ± 0.6
MCHC	33.6 ± 0.6	32.7 ± 0.9*	32.4 ± 0.5*	33.4 ± 0.7
PLT	1136.0 ± 87.3	1126.7 ± 133.7	1103.5 ± 138.01	1082.5 ± 117.4

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with control:
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

WBC, white blood cell count ($10^3/mm^3$); RBC, red blood cell count ($10^6/mm^3$); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platlet ($10^3/\mu^3$)

Table 19. Hematological results in female SD rats inhaled Test sample for 4 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
WBC	5.3 ± 1.9	5.1 ± 1.9	6.6 ± 1.9	5.4 ± 1.1
RBC	7.4 ± 1.0	7.3 ± 0.4	7.9 ± 0.5	7.4 ± 0.5
HGB	14.2 ± 1.7	14.1 ± 0.8	14.8 ± 0.5	15.3 ± 0.8
HCT	41.7 ± 5.0	41.1 ± 3.0	43.7 ± 2.2	42.5 ± 2.5
MCV	56.2 ± 1.6	56.7 ± 2.4	55.5 ± 1.0	57.3 ± 1.2
MCH	19.2 ± 0.45	19.4 ± 0.5	18.8 ± 0.6	20.7 ± 1.8
MCHC	34.1 ± 0.5	34.3 ± 0.8	33.8 ± 0.8	36.2 ± 3.0
PLT	1150.3 ± 151.9	853.1 ± 345.8*	1108.2 ± 79.4	928.9 ± 78.9

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with control:
* $p < 0.05$

WBC, white blood cell count ($10^3/mm^3$); RBC, red blood cell count ($10^6/mm^3$); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platlet ($10^3/\mu^3$)

채혈 후 혈청을 분리하여 total ptotein(TP), urea nitrogen in blood(BUN), creatinine(CRTN) 등의 혈액생화학적 검사를 하였으며 그 결과를 Table 20, 21에 나타내었다.

Glucose, total bilirubin은 male에서 농도 의존적 증가 경향을 보였고, 2,400 ppm 노출군에서 다소 유의한 증가를 보였으나 정상범위(Biological Reference Data Book on Experimental Animals, 1989)내로 판단되었으며, female에서는 유의한 변화가 없었다. Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase는 암컷과 수컷의 600 ppm, 2,400 ppm군에서 유의한 감소를 보였지만 임상병리적인 의의는 없는 것으로 판단되었다.

Total protein, BUN, creatinine, total bilirubin, total cholesterol, alkaline phosphotase 등은 male과 female에서 모두 유의한 변화를 보이지 않았다.

Table 20. Biochemical results in male SD rats inhaled Test sample for 4 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
TP	6.7 ± 0.2	6.7 ± 0.2	6.8 ± 0.3	6.7 ± 0.3
BUN	12.8 ± 1.1	13.4 ± 1.5	13.4 ± 2.7	13.3 ± 1.1
CRTN	0.6 ± 0.02	0.6 ± 0.00	0.6 ± 0.07	0.6 ± 0.03
T-BIL	0.3 ± 0.05	0.3 ± 0.10	0.3 ± 0.05	0.2 ± 0.05
GLU	97.6 ± 14.1	103.4 ± 13.4	110.5 ± 17.0	133.7 ± 13.5*
T-CHO	50.1 ± 4.0	54.7 ± 9.5	48.4 ± 13.9	52.4 ± 9.4
AST	203.1 ± 30.7	202.4 ± 62.4	163.4 ± 38.6	111.4 ± 15.7*
ALT	35.8 ± 3.7	31.3 ± 7.9	30.3 ± 4.1*	28.7 ± 3.16*
LDH	2857 ± 326	2510 ± 593	2674 ± 570	1443 ± 537**
ALP	422.8 ± 32.2	416.0 ± 88.4	423.1 ± 114.3	421.7 ± 47.1

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with control:
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

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

Table 21. Biochemical results in female SD rats inhaled Test sample for 4 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
TP	7.3 ± 0.3	7.1 ± 0.3	7.2 ± 0.52	6.9 ± 0.9
BUN	12.8 ± 1.9	12..1 ± 1.7	13.2 ± 2.4	12.7 ± 2.1
CRTN	0.7 ± 0.20	0.7 ± 0.20	0.6 ± 0.05	0.7 ± 0.05
T-BIL	0.3 ± 0.06	0.4 ± 0.12	0.3 ± 0.06	0.3 ± 0.05
GLU	109.4 ± 10.3	99.7 ± 10.0	97.3 ± 22.8	99.5 ± 9.7
T-CHO	60.7 ± 11.6	68.5 ± 27.3	50.6 ± 7.6	57.6 ± 16.9
AST	158.4 ± 30.7	139.6 ± 40.8	154.0 ± 33.5	116.5 ± 19.7*
ALT	24.4 ± 4.8	22.5 ± 7.6	34.3 ± 16.1	18.8 ± 5.3
LDH	2785 ± 404	2693 ± 903	2371 ± 694	1845 ± 518**
ALP	263.0 ± 53.3	215.3 ± 53.8	248.0 ± 49.4	253.0 ± 95.4

All values are expressed as mean ± SD.
Significant differences as compared with control:
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

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

(4) 병리조직학적 검사

대조군을 포함한 모든 동물의 각 장기에 대해 광학현미경을 이용 병리조직검사를 하였으며, 그 결과를 Appendix 11, 12에 나타내었다.

검사결과 대조군과 비교하여 암, 수 모두 시험물질의 투여에 의한 농도 의존적인 특이한 병리학적인 변화는 보이지 않았다.

단, Appendix 17과 같이 Group 1(150 ppm)의 수컷 1례가 정소위축(atrophy)과 정소상체에서 생식세포의 고갈(depletion of germ cells) 현상을 보였고, Group 2(600 ppm)와 Group 3(2,400 ppm)에서도 수컷 각 1례가 정소의 necrosis와 정소상체의 생식세포 변성(degeneration of germ cells)이 나타났으며, focal mild tubular degeneration은 대조군의 2례와 Group 1, 2에서 각 1례가 발견되었다. 그러나 이는 농도 의존적 변화가 아니라 개체 특이성이나 stress에서 기인한 것으로 판단되었다.

8) 소핵시험

Test sample을 4주간 반복 투여한 Rat(반복투여 흡입독성 시험에서 사용된 동물)의 골수세포에서 소핵유발 빈도를 관찰한 결과는 Table 22과 같다.

Rat의 골수세포중 다염성 적혈구에서 소핵을 갖는 적혈구의 출현빈도는 Group 0(Control)에서는 0.25 $\pm$ 0.09, Group 1(150 ppm)에서 0.38 $\pm$ 0.11, Group 2(600 ppm)에서는 0.40 $\pm$ 0.11, 그리고 Group 3(2,400 ppm)에서는 0.46 $\pm$ 0.14이었다. 이를 SigmaStat32 프로그램을 이용하여 5% 유의수준에서 one-way ANOVA 통계분석을 실시한 결과 대조군에 비하여 모든 폭로군에서 소핵출현빈도가 유의하게 증가하였으며, 용량의존성을 검토하기 위해 유의수준 5%에서 Cochran Armitage의 경향검정을 실시한 결과에서도 용량의존성을 나타내었다.

즉, Test sample은 150, 600, 2,400 ppm에서 1일 6시간, 주 5일, 4주간 반복 투여한 Rat의 골수세포를 이용한 소핵시험에서 양성반응을 나타내어 다염성적혈구에서 소핵을 유발하는 물질로 판정되었으며, 이는 염색체 손상 혹은 유사분열장치의 손상에 따른 결과로 해석되었다.

Table 22. Frequencies(%) of micronucleus in the bone marrow polychoromatic erythrocytes(PCEs) of 28 day-gas exposed rats with each concentration.

Group / Sex	Group 0 (control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Male	0.26	0.50	0.45	0.57
	0.35	0.47	0.38	0.68
	0.27	0.47	0.47	0.47
	0.18	0.19	0.27	0.59
	0.28	0.37	0.52	0.18
	0.18	0.27	0.27	0.36
	0.34	0.45	0.47	0.29
	0.09	0.28	0.39	0.18
	0.33	0.36	0.35	0.44
	0.20	0.28	0.47	0.38
mean ± SD	0.25 ± 0.08	0.36 ± 0.11	0.40* ± 0.09	0.41* ± 0.17
Female	0.37	0.55	0.44	0.46
	0.18	0.37	0.55	0.54
	0.28	0.28	0.36	0.66
	0.36	0.47	0.49	0.47
	0.19	0.36	0.54	0.54
	0.29	0.18	0.36	0.57
	0.19	0.58	0.36	0.37
	0.35	0.45	0.47	0.58
	0.05	0.29	0.10	0.45
	0.24	0.36	0.29	0.39
mean ± SD	0.25 ± 0.10	0.39* ± 0.13	0.40* ± 0.14	0.50* ± 0.09
Total mean ± SD	0.25 ± 0.09	0.38* ± 0.11	0.40* ± 0.11	0.46* ± 0.14

* Compared with control values, these group frequencies were increased ($P<0.05$).

Ⅳ. 고 찰

본 연구는 시험물질의 제조과정 또는 제조된 물질(냉매)을 음료수용 냉각캔 등 일반 상품에 냉매로 주입하기 위한 혼합공정, 충진공정, 저장소 등의 제조공정이나 취급과정에서 기계, 설비로부터 시험물질인 gas의 누출 또는 취급 부주의에 의해 취급자가 고농도에 폭로될 수도 있다.

그러나 본 시험물질은 유해성 평가 자료가 없어 건강장해 예방을 위한 독성 예측이 어려우며, 독성의 정도를 알 수 없어 이의 취급에 따른 작업환경 관리를 위한 대처방안에 어려운 점이 있다. 따라서 본 신개발 물질을 시험물질로 하여 생체에 미치는 유해성을 예측하고자 실험동물인 SD Rat를 이용 전신폭로에 의한 흡입독성을 중심으로 유해성을 연구하고자 하였다.

화학물질의 유해성 분류 기준에 있어 국내의 경우 급성독성 기준은 4시간 연속 흡입시 $2<LC_{50}\leq 20$ mg/ℓ/4hr(rat)이며, 90일 반복투여 독성에서는 6시간 연속흡입시 무영향농도(No Observed Effect Level; NOEL)로 NOEL$\leq$0.5 mg/ℓ/6hr/day(rat)로 되어있다(환경부, 1997).

유럽의 경우 급성독성의 경우는 우리 국내 기준과 동일하나 반복투여의 경우 90일 반복투여 독성에서 6시간 연속 흡입시 NOEL$\leq$0.25 mg/ℓ/6hr/day(rat)로 국내 기준의 2배이며 28일(4주)시험의 경우 90일 농도의 3배 농도로 적용할 수 있다(European Union, 1997).

OECD의 경우 화학물질 시판전 급성독성과 14-28일 반복투여, 변이원성, 생태독성 data 등의 독성자료를 요구하고있서(OECD 제575이사회, 1982) 연구 의뢰자(주식회사 미래와사람)는 냉매 개발의 시험물질 유해성 검토의 일환으로 Rat를 이용 시험물질의 반복투여에 의한 흡입독성 연구를 의뢰하였다.

시험물질의 폭로기간은 시험에 소요되는 기간을 감안 연구의뢰자의 요청에 의거 28일 반복투여에 의한 흡입독성을 연구하고자 하였다. 연구에 사용된 시험의뢰 물질의 성분과 조성비는 연구 의뢰자의 기밀 유지 요청에 의해 본 연구에서는 저 분자량의 탄화수소와 할로겐화 탄화수소의 압축성 혼합가스로 칭하였다. 시험물질의 성분과 조성비는 Appendix 15에 별도 나타내었다. 또한 시험물질의 독성 정도를 예측하고 반복투여 독성 시험을 위한 농도 설정을 위하여 우선 4시간 단회 투여에 의한 급성 흡입독성과 반수치사농도(LC_{50} ; Lethal concentration of 50 percent kill)를 시험한 결과 60,000 ppm에서 독성 영향이 관찰되지 않아 이를 기준할 때 28일 반복투여 흡입독성의 농도는 1,400 ppm/6hr/day(rat)이상으로 산출되었으며, 각국의 유해물질 분류기준(노동부, 1997. 환경부, 1997. Classification and Labelling System of Hazardous Chemicals in European Union, 1997)에 의한 NOEL값을 기준으로 할 때 유럽의 경우 90일 시험시 NOEL은 0.25 mg/ℓ/6hr/day(rat)이므로 28일 시험의 경우 약 0.75 mg/ℓ/6hr/day(rat) 즉, 130 ppm/6hr/day(rat)이 최저 농도로 산출된다.

그리고 본 시험물질이 음료수용 냉각캔의 냉매로 사용되어(260 g용 음료수캔) 이를 소비자들이 승용차(내부용적 2.6 ㎥) 안에서 4명의 승객이 냉각캔용 음료수를 각 1개씩(총4개)을 사용하였을 때 배출되는 가스(시험물질)가 승용차 내부 노출 가능한 농도는 최고 약 5,000 ppm(약 10분간 노출)이 산출되어지며 이를 28일 반복투여 농도로 환산할 경우 292 ppm/6hr/day(rat)으로 산출되었다.

이러한 각각의 농도를 감안하여 시험물질의 폭로 최저농도를 150 ppm으로 하고 Group별 공비를 4로하여 중농도 600 ppm, 고농도 2,400 ppm의 3단계로 분류하여 시험농도를 설정하였으며, 폭로 방법은 SD rat를 이용 경기도(經氣道) 투여 방법으로 하였으며, 폭로 시간은 일반 근로자의 근로조건을 감안 일일 6시간, 주 5일, 4주간의 전신 폭로하여 시험물질이 동물에 미치는 임상적 증상과 뇨검사, 체중변화, 혈액

및 혈액 생화학적 소견, 병리 및 병리조직학적 검사 등을 통해 시험물질의 흡입독성을 연구하고자 하였으며, 시험과정에 있어 GLP(Good Laboratory practice)는 적용하지 않았다.

급성 흡입독성 시험에 있어서는 주 연구인 반복투여독성의 농도 결정 시험을 위하여 흡입독성 자료가 없는 CF_3I의 단일물질을 이용 LC_{50} 등 치사농도와 고농도에 의한 급성흡입독성의 영향을 연구하고자 하였다.

시험결과 일반 유기용제류의 치사 농도에 크게 상회하는 60,000 ppm과 100,000 ppm에서도 실험동물의 사망례와 임상적, 혈액 생화학적 및 병리조직학적 특이성은 없었다.

4주간의 반복투여 흡입독성 시험에서는 1대조군 150, 600, 2,400 ppm의 폭로군을 설정하여 투여기간에는 매일 실험동물의 임상증상, 주 2회 체중과 사료섭취량 변화를, 투여 종료일에는 뇨검사를 실시하고 투여 종료 후 부검하여 혈액 및 혈액 생화학적 검사와 병리조직학적 검사를 하였다.

시험물질에 의한 특이한 임상증상의 변화는 없었으며 암컷 2,400 ppm의 경우 체중 감소가 있었으나 통계적 유의차는 없었다.

병리학적 검사에서도 시험물질에 의한 특이한 증상은 발견되지 않았으며 일부 수컷 150 ppm군(동물 No. 1110)에서 testis atrophy와 600 ppm(동물 No. 1202)에서 lung에 black pigment가 발견되었으나 농도 의존성이 없었으며 시험물질에 기인된 영향으로 판단되지는 않았다. 장기 중량의 경우 수컷의 600 ppm, 2,400 ppm군에서 adrenal의 중량 감소가 있었고 혈액 및 혈액생화학적 검사에서는 WBC, glucose 등의 변화가 일부 있었으며 농도 의존적 경향을 나타내었다.

병리조직 검사에서는 암, 수 모두 시험물질의 투여에 의한 농도 의존적인 특이한 병리학적인 변화를 보이지 않았으며 일부 150 ppm군의 수컷 1례가 정소위축(atrophy)과 정소상체에서 생식세포의 고갈(depletion of germ cells) 현상을 보였고, 600 ppm군과 2,400 ppm군에서도 수컷 각 1례가 정소의 necrosis와 정소상체의 생식세포 변성(degeneration of

germ cells)이 나타났으나 시험물질에 의한 농도 의존적 변화가 아닌 개체 특이성으로 판단되었다. 특히 male rat에서의 focal mild tubular degeneration이 대조군과 농도군에서 동일하게 관찰되고 농도 비의존적인 severe tybular necrosis가 각 농도군에서 관찰된것은 시험물질에 의한 영향 이외 동물 자체의 stress에 의한 영향으로도 평가될 수 있으며 이는 동물 사육 또는 구입시 항공운송(구입처 ; Japan, Charles River Japan. Inc., Atsugi Breeding Center로부터 분양) 등에 따른 영향으로도 볼 수 있겠다.

그리고, 시험물질을 1일 6시간, 주 5일, 4주간 반복투여 흡입독성 시험에서 사용되었던 SD rat의 골수세포를 이용하여 소핵 유발 빈도를 관찰한 결과 시험물질에 의한 소핵 출현 빈도가 유의하게 증가하였으며, 용량 의존성을 나타내었다.

소핵시험은 염색체의 변화를 검출하여 발암성을 단기적으로 스크리닝하는 시험방법 중 하나이며, 일반적으로는 마우스를 비롯한 설치류의 골수중 다염성 적혈구를 이용한다. 본 냉매를 4주간 흡입 폭로시킨 흰쥐의 골수세포 다염성 적혈구에서의 소핵빈도 관찰결과 투여군의 빈도가 대조군에 비하여 용량반응 관계를 나타내면서 통계적으로 유의하게 증가함이 관찰되었다. OECD의 시험 가이드라인(1993)에 의하면 이러한 증가양상을 나타낼 경우 시험물질은 소핵시험에서 양성을 나타내는 것이며, 이 결과에 대한 해석으로 본 냉매는 흰쥐의 다염성 적혈구에서 소핵을 유발하는 물질이며 이것은 염색체 손상 혹은 유사분열장치의 손상에 따른 결과라 할 수 있다.

여러가지 유전독성시험 중 소핵시험은 발암성 물질에 대한 양성검출율, 즉 민감도가 약 91%, 비변이원성 물질을 음성으로 나타내는 음성검출율은 13% (宇野 등, 1992; 吉川, 1993) 정도로 보고되어 있다.

환경부의 유독물 분류기준에 의하면 “기체 또는 증기로 노출시킨 경우 설치류에 대한 급성흡입 독성시험에서 시험동물의 반수를 죽일 수 있는 농도(LC_{50}, 4hr)가 2,500 ppm이하 또는 유전독성 시험 중 동물시험(*in*

vivo)과 박테리아를 이용한 유전자 변이시험 또는 이와 동등이상의 시험에 해당하는 시험관내 시험(*in vitro*)에서 양성인 화학물질로서 발암성 시험을 하지아니한 물질" 등으로 규정하고 있다. 본 연구에서는 동물시험(*in vivo*)에 의한 소핵시험의 결과에 의해 양성이 확인되어 유독물질의 범위에 포함될 수 있다. 그러나 반복투여 흡입독성 시험의 경우 유해성 물질의 분류기준에 "90일 반복투여의 경우 6시간 연속흡입시 NOEL ≤0.5 mg/ℓ/6hr/day(rat)"으로 분류하고 있어 이를 28일 반복투여의 경우 이의 3배 농도(1.5 mg/ℓ/6hr/day)로 볼 수 있으며 본 연구에서 사용된 시험물질의 분자량을 감안할 때 NOEL값은 약 250 ppm이하로 환산되고 본 연구 결과에서는 150 ppm에서 흡입독성은 관찰되지 않았다.

따라서 본 연구를 종합하여 볼 때 급성 및 반복투여 흡입독성 시험에서는 흡입독성이 대체로 낮은 것으로 나타났으나 4주간 반복투여 흡입독성 시험에서 사용된 SD Rat의 골수세포를 이용한 소핵시험에서 양성반응을 나타내었으며 또한 시험물질(Test sample)에 의한 용량 의존성도 확인어 유전독성이 있는 물질로 나타났다. 일반적으로 소핵시험에서 발암성 물질에 대한 양성 검출율, 즉 민감도가 90 % 수준을 상회하며, 유독물 분류기준(환경부, 1997)에 의하면 발암성시험을 하지 아니한 경우 소핵시험을 통하여도 유독물로 판단이 가능함을 고려할 때 이는 매우 중요한 결과로 판단된다. 따라서 필요시 *in vivo*에 의한 염색체 이상시험이나 설치류에서의 우성 치사성 시험 등의 다른 유전독성 시험을 통한 재현성 시험과 설치류를 이용 시험물질의 만성독성 등 장기폭로에 의한 발암성 시험을 통하여 유전독성의 유무를 더욱 명확히 규명할 필요가 있을 것으로 사료되었다.

V. 결 론

S.D Rat를 이용 CF_3I를 시험물질로하여 4시간 단회 투여에 의한 급성흡입독성과 연구의뢰자가 제공한 시험물질(Test sample)을 이용 1일 6시간, 주 5일, 4주 반복투여에 의한 소핵시험과 반복투여 흡입독성시험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 급성흡입 독성시험 결과 대조군에 비해 CF_3I 폭로군의 실험동물에 있어 CF_3I 폭로에 의한 특이한 임상적 소견 및 병리조직학적 이상소견은 관찰되지 않았으며, 60,000 ppm과 100,000 ppm에서 동물의 사망례는 없었으므로 치사농도(Lethal concentration)는 100,000 ppm이상으로 평가되었다.

2. 4주간 반복투여 흡입독성시험 결과에서는 대조군을 기준한 폭로군의 실험동물에서 임상증상, 체중변화, 사료섭취량 및 뇨검사에서 시험물질에 기인한 특이한 영향은 관찰되지 않았으며, 혈액 및 혈액생화학적 검사에서는 glucose, aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase 등에서 시험물질의 농도 의존적 유의한 변화를 보였으나 정상범위내의 수치를 나타내었으며, 병리조직검사에서도 실험동물 암, 수 모두에서 시험물질 투여에 의한 특이한 병변과 농도 의존적 변화는 보이지 않았다.

   그리고 4주간 반복투여 흡입독성시험에서 사용된 Rat의 골수세포를 이용한 소핵시험 결과 대조군에 비해 폭로군에서 소핵출현빈도가 유의하게 증가하였으며, 폭로농도의 용량 의존성을 나타내어 양성의 결과를 나타내었다.

VI. 참고문헌

1. 중앙일보, August 11; 1998.
2. 동아일보, August 11; 1998.
3. 노동부, 물질안전보건자료의 작성·비치등에 관한 기준. 1997.
4. 환경부, 유해화학물질관리법. 1997.
5. 김현영, 정재황, 정용현, 이용묵, 서길수, Rat를 이용 1-bromopropane의 급성 및 아급성 흡입독성연구. 한국산업위생학회, 8(2), p. 272-288, 1998.
6. Classification and Labelling System of Hazardous Chemicals in European Union, 1997.
7. OECD, 화학물질의 평가에 있어 시판전 최소 data sheet에 관한 이사회결정(제 575이사회), 1982.
8. OECD, OECD Guidelines for Testing of Chemicals. 1993.
9. 宇野芳文, 岩瀨裕美子, 吉川邦衛 (1992). 變異原性試驗の實施立場から, 變異原性研究, 1992.
10. 吉川邦衛 發癌性豫測試驗, ファルマシア 29, 45-48. 1993.
11. Shirasu Y.et al. Environmental Toxicology: Method and Safety Evaluation, 1975.
12. OECD Guidelines for Testing of Chemicals, 1995.
13. Roger O et al., Concepts in Inhalation Toxicology, Scend Edition., Taylor & Francis, 1995.
14. Maeng S.H and Yu IJ, Mutagenicity of 2-bromopropane, Industrial Health, 35: 87-95, 1997.
15. 환경처, 유독물 분류기준, 1994.
16. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS),

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), RTECS number TX4111000, 1995.
17. 이귀영, 이종순, 임상병리파일, 의학문화사, 71-878, 1993.
18. 이영순, 실험동물의학, 508-512, 1991.
19. 前島一淑, 他, 新實驗動物學, 朝倉書店, p. 190-191, 1986.
20. 谷本義文, Biological reference date book on experimental animals, soft science, p.96-217, 1989.
21. Hallenbeck, WH. Quantitative risk assessment for environemntal and occupational health, 2nd edition. p. 105-146, 1993.
22. Paustenbach DJ, Occupational Exposure Limits, Pharmacokinetics, and Unusual Work Schedules. In 'Patty's Industrial Hygiene and Toxicology', Vol. IIIA(edited by Cralley, L.J. and L.V. Cralley), pp. 111-277, A Wiley Interscience Publication, New York, 1985.

VII. Appendixes

Appendix 1. Variation of the concentration in inhalation chamber during the exposed time of CF_3I.

Exposed time (min)	Group 1 (60,000 ppm)	Group 2 (100,000 ppm)
0	0	0
15	30,422.9863	51,301.3789
30	55,267.8203	128,241.1796
45	57,549.2695	133,297.2656
60(1hr)	58,608.0781	129,915.1093
75	60,856.8085	123,365.2578
90	62,461.2343	111,766.4453
105	62,989.8164	90,428.8750
120(2hr)	59,633.4609	88,199.1796
135	62,946.1914	87,280.7890
150	65,183.6562	84,079.3906
165	63,278.7031	93,907.0234
180(3hr)	57,074.6484	98,776.1093
195	42,513.4492	98,886.3125
210	59,443.6328	99,812.9218
225	62,991.1054	100,388.6328
240(4hr)	65,067.0781	99,837.4296
255	4,415.2099	19,442.4492
270	137.4250	1,749.7503
285	0	0
Total mean*	59,736.3±5,616.60	104,545.5±16,608.60

* Each total mean concentration of CF_3I was calculated from 45 minutes after exposed to 240 minutes(4h) and expressed mean ± SD.

Appendix 2. Temperature(T) and relative humidity(RH) in inhalation chamber for 4 weeks

Test day		Group 0 (Control)		Group 1 (150 ppm)		Group 2 (600 ppm)		Group 3 (2,400 ppm)	
		T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)
1	Mean	22.7	56.1	22.0	55.9	22.7	54.4	22.7	48.7
	S.D.	0.50	4.14	3.05	4.50	0.55	5.16	0.52	6.16
2	Mean	22.9	56.9	22.4	57.0	22.5	60.2	22.6	53.2
	S.D.	0.68	3.91	0.80	4.30	1.04	7.99	0.75	5.16
3	Mean	23.4	51.9	23.0	53.2	23.2	53.6	23.1	50.3
	S.D.	0.50	2.62	0.56	2.70	0.53	2.95	0.54	2.85
4	Mean	23.3	39.6	23.1	38.2	23.6	39.3	23.3	37.2
	S.D.	0.43	4.82	0.50	5.04	0.43	5.73	0.34	6.06
5	Mean	23.0	45.5	23.3	54.9	23.2	43.9	23.4	37.9
	S.D.	0.60	5.86	0.77	14.70	0.52	7.01	0.65	5.38
6	Mean	22.6	43.8	22.6	45.9	23.0	40.1	23.0	33.6
	S.D.	0.71	2.22	0.36	4.71	0.56	3.22	0.62	3.39
7	Mean	22.8	48.3	22.7	49.6	22.8	45.7	22.9	35.7
	S.D.	0.60	2.35	0.39	2.58	0.51	2.39	0.52	9.52
8	Mean	22.2	49.7	22.3	51.4	22.5	46.8	22.6	39.8
	S.D.	0.47	2.61	0.39	2.44	0.42	2.87	0.42	2.85
11	Mean	22.7	44.4	22.1	49.0	23.0	42.4	23.2	35.1
	S.D.	0.53	1.59	0.22	3.83	0.51	2.42	0.61	3.02
12	Mean	22.7	49.2	22.7	52.7	23.0	47.8	23.0	40.2
	S.D.	0.41	2.79	0.29	3.59	0.24	3.16	0.45	2.75
13	Mean	23.1	44.4	22.9	48.7	23.1	42.1	23.4	36.9
	S.D.	0.22	2.57	0.33	6.16	0.21	3.40	0.28	4.50
14	Mean	22.6	45.1	22.5	50.2	22.8	42.7	23.0	35.4
	S.D.	0.16	2.27	0.14	6.19	0.20	2.76	0.19	2.81
15	Mean	23.7	51.3	23.4	54.5	23.9	49.3	24.0	42.5
	S.D.	0.50	2.07	0.44	4.82	0.63	3.65	0.54	4.08

Test day		Group 0 (Control)		Group 1 (150 ppm)		Group 2 (600 ppm)		Group 3 (2,400 ppm)	
		T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH%)
16	Mean	22.7	55.8	22.1	62.6	22.7	55.9	22.7	50.5
	S.D.	0.44	5.06	0.19	4.89	0.34	5.15	0.52	3.60
17	Mean	23.5	33.0	22.7	41.0	23.5	33.4	23.9	31.1
	S.D.	0.37	2.58	0.62	13.50	0.43	3.64	0.31	1.81
18	Mean	23.1	45.1	22.8	50.9	23.3	44.2	23.6	37.7
	S.D.	0.30	7.62	0.54	5.75	0.34	6.26	0.28	6.01
19	Mean	22.9	40.4	22.4	48.1	23.1	38.4	23.3	33.8
	S.D.	0.52	8.91	0.70	10.10	0.47	8.55	0.52	6.87
20	Mean	22.5	43.2	22.2	51.0	22.7	46.6	23.1	37.1
	S.D.	0.39	4.85	0.29	7.72	0.46	7.27	0.42	4.19
21	Mean	22.3	41.3	22.2	45.7	22.6	39.7	22.7	34.1
	S.D.	0.35	3.31	0.62	7.66	0.40	5.51	0.34	4.64
22	Mean	22.4	44.6	22.3	47.8	22.6	42.7	22.7	36.9
	S.D.	0.40	3.20	0.29	6.53	0.38	5.01	0.32	4.92
23	Mean	22.5	47.9	21.9	44.2	22.9	49.5	23.0	43.2
	S.D.	0.38	3.60	0.48	4.31	0.29	8.25	0.44	2.70
24	Mean	22.3	52.5	21.8	48.7	22.8	55.0	22.7	47.0
	S.D.	0.36	11.00	0.52	6.15	3.99	12.00	0.36	7.94
25	Mean	22.7	39.9	22.1	53.3	22.7	45.6	23.0	35.3
	S.D.	0.66	7.78	1.15	11.60	1.06	10.17	0.75	4.69
26	Mean	22.6	38.9	22.0	35.5	22.8	42.7	23.1	34.7
	S.D.	0.61	6.32	1.27	10.27	0.93	6.54	0.76	4.59
27	Mean	23.0	47.4	22.5	42.6	23.1	49.7	23.5	39.5
	S.D.	0.64	3.89	1.01	7.74	0.80	5.20	0.51	3.09
28	Mean	23.2	40.3	22.6	36.6	23.5	41.3	23.8	34.8
	S.D.	0.56	3.34	0.81	3.61	0.71	5.66	0.48	3.60
29	Mean	22.0	51.2	22.6	51.2	23.0	49.6	23.1	43.0
	S.D.	0.26	4.87	0.63	4.51	0.40	6.22	0.40	5.70

Appendix 3. Pressure(P) and Flow Rate(R) in inhalation chamber for 4 weeks

Unit :P(mmH_2O), R(ℓ/min)

Test day		Group 0 (Control)		Group 1 (150 ppm)		Group 2 (600 ppm)		Group 3 (2,400 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
1	Mean	-10.2	204.1	-9.96	209.7	-9.92	210.7	-9.53	209.4
	S.D.	0.13	1.51	0.22	1.58	0.33	1.74	0.63	2.05
2	Mean	-10.2	203.7	-10.2	209.4	-9.9	210.8	-9.9	208.9
	S.D.	0.07	0.65	0.11	0.65	0.30	0.64	0.33	0.88
3	Mean	-10.2	203.7	-10.2	208.9	-10.0	210.3	-10.0	208.5
	S.D.	0.07	0.53	0.06	0.59	0.08	0.62	0.05	0.59
4	Mean	-10.2	203.8	-9.80	210.0	-10.5	209.9	-10.0	208.8
	S.D.	0.08	0.57	1.37	1.78	1.39	1.92	1.41	1.93
5	Mean	-10.1	203.9	-12.5	196.8	-10.4	210.0	-10.2	208.6
	S.D.	0.06	0.66	3.26	2.94	0.42	0.66	0.60	1.06
6	Mean	-10.2	204.7	-8.6	212.4	-9.6	211.7	-9.6	210.3
	S.D.	0.06	0.62	1.26	1.96	0.21	0.62	0.57	0.98
7	Mean	-10.0	204.6	-10.0	210.7	-10.6	210.6	-9.7	209.9
	S.D.	0.06	0.46	0.33	0.82	0.37	0.74	1.05	1.58
8	Mean	-9.9	204.8	-7.6	207.3	-9.0	207.8	-8.8	210.8
	S.D.	0.07	0.70	0.26	0.61	0.29	0.58	0.52	1.05
11	Mean	-10.2	208.0	-9.4	207.4	-9.9	207.7	-10.1	204.2
	S.D.	0.07	0.53	0.81	1.12	0.32	0.62	0.74	0.94
12	Mean	-10.2	208.2	-9.6	207.6	-9.6	208.2	-9.5	204.5
	S.D.	0.04	0.51	0.91	0.98	0.38	0.70	0.71	0.81
13	Mean	-10.1	208.3	-9.9	207.0	-10.3	207.4	-10.4	203.3
	S.D.	0.60	0.63	0.77	1.09	0.33	0.85	0.75	0.88
14	Mean	-10.1	203.8	-10.2	205.3	-9.9	203.8	-9.9	204.3
	S.D.	0.05	0.45	0.42	0.62	0.51	0.45	0.17	0.65
15	Mean	-9.9	209.4	-9.2	206.7	-10.3	207.0	-8.9	206.3
	S.D.	0.22	2.41	0.91	2.77	0.60	1.73	0.45	1.05

Test day		Group 0 (Control)		Group 1 (150 ppm)		Group 2 (600 ppm)		Group 3 (2,400 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
16	Mean	-9.3	202.0	-10.2	204.3	-10.0	208.0	-9.3	207.1
	S.D.	0.47	5.15	0.87	8.12	0.36	3.53	0.74	10.66
17	Mean	-9.6	204.6	-11.1	207.5	-10.0	205.7	-9.7	211.9
	S.D.	0.05	0.63	0.14	0.52	0.06	0.48	0.05	0.62
18	Mean	-9.9	208.0	-10.2	202.5	-10.1	204.7	-10.3	204.0
	S.D.	0.06	0.58	0.34	0.51	0.32	0.48	0.82	0.88
19	Mean	-9.7	207.1	-10.5	204.6	-9.9	204.7	-10.5	203.7
	S.D.	0.04	0.53	0.71	2.34	0.24	0.61	0.83	1.07
20	Mean	-10.0	204.7	-10.3	204.1	-10.4	206.1	-10.1	204.7
	S.D.	0.07	0.73	0.17	0.98	0.17	0.55	0.51	0.73
21	Mean	-10.0	204.9	-9.9	204.9	-10.1	206.5	-10.0	204.8
	S.D.	0.06	0.61	0.31	0.64	0.37	0.67	0.51	0.75
22	Mean	-10.0	205.2	-10.2	204.5	-9.7	207.1	-10.1	205.1
	S.D.	0.07	0.59	2.15	1.69	0.20	0.83	0.51	0.45
23	Mean	-10.4	208.1	-10.0	205.3	-9.4	206.0	-9.8	206.8
	S.D.	0.06	0.58	0.31	0.67	1.49	1.58	0.07	0.52
24	Mean	-10.4	208.1	-9.9	205.7	-8.6	206.6	-9.7	206.6
	S.D.	0.07	0.69	0.23	0.60	0.18	0.65	0.07	0.58
25	Mean	-9.9	204.3	-9.6	206.1	-10.2	205.5	-10.1	205.9
	S.D.	0.06	0.67	0.26	0.49	0.25	0.66	0.41	1.22
26	Mean	-9.9	204.1	-9.8	205.9	-10.9	204.6	-10.2	206.0
	S.D.	0.07	0.58	0.36	0.51	0.41	0.74	0.41	0.62
27	Mean	-9.9	204.3	-10.0	206.1	-10.2	205.6	-9.9	206.4
	S.D.	0.06	0.64	0.19	0.81	0.26	0.77	0.31	0.85
28	Mean	-10.0	204.4	-10.1	205.9	-10.4	205.6	-10.0	205.8
	S.D.	0.06	0.53	0.23	0.58	0.28	0.58	0.33	0.67
29	Mean	-10.0	204.7	-9.8	206.4	-10.3	205.9	-10.0	206.7
	S.D.	0.05	0.73	0.24	0.68	0.20	0.51	0.36	0.80

Volume in chamber : 1,000 ℓ(1 ㎥)

Appendix 4. Concentration of CF_3I in inhalation chamber for 4 weeks

Unit : ppm

Test day	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
1	152.7 ± 8.66	618.2 ± 48.3	2456.0 ± 119.1
2	-	-	-
3	-	-	-
4	147.1 ± 3.20	591.8 ± 24.6	2371.8 ± 30.5
5	153.8 ± 9.73	630.6 ± 41.6	2415.2 ± 151.1
6	164.2 ± 8.82	614.9 ± 20.6	2456.9 ± 55.7
7	154.2 ± 6.46	579.3 ± 18.9	2324.8 ± 93.0
8	154.1 ± 6.68	608.8 ± 22.6	2308.6 ± 81.4
9	-	-	-
10	-	-	-
11	146.4 ± 92.4	615.3 ± 38.5	2361.9 ± 68.6
12	144.3 ± 6.83	579.1 ± 30.29	2378.3 ± 104.45
13	144.2 ± 7.13	580.2 ± 18.86	2351.2 ± 57.22
14	163.9 ± 9.13	621.5 ± 24.8	2413.2 ± 53.2
15	150.0 ± 12.4	601.16 ± 34.3	2353.7 ± 72.5
16	-	-	-
17	-	-	-
18	165.5 ± 11.13	615.9 ± 27.32	2483.4 ± 108.67
19	161.4 ± 11.21	626.5 ± 27.44	2454.5 ± 97.83
20	149.8 ± 9.35	582.9 ± 38.84	2293.7 ± 386.16

Test day	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
21	154.5 ± 13.57	609.2 ± 58.17	2295.9 ± 205.67
22	158.1 ± 14.11	613.3 ± 36.70	2394.7 ± 190.95
23	-	-	-
24	-	-	-
25	153.9 ± 7.56	632.3 ± 24.08	2409.6 ± 90.38
26	153.7 ± 9.57	588.5 ± 29.54	2482.1 ± 119.35
27	138.4 ± 7.47	561.3 ± 39.91	2421.5 ± 117.77
28	152.5 ± 13.96	594.9 ± 25.03	2480.5 ± 127.68
29	122.0 ± 9.69	545.2 ± 39.76	2496.3 ± 174.05

All values are expressed as mean (6hrs/day) ± SD.

- : Nonexposed

Appendix 5. Changes of body weight in male SD rats inhaled mixtures of compounds during the experiment

Unit : g

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
0	261.7 ± 4.4	259.0 ± 6.7	260.5 ± 8.2	261.0 ± 5.5
4	299.7 ± 7.0	303.13 ± 10.2	299.87 ± 12.1	301.0 ± 10.0
7	323.1 ± 8.2	3325.8± 11.6	320.6 ± 17.3	323.9 ± 13.4
11	348.7 ± 11.0	351.8 ± 13.5	346.0 ± 20.5	351.8 ± 13.3
14	364.9 ± 13.0	363.9 ± 17.6	360.0 ± 24.9	367.3 ± 16.5
18	398.4 ± 17.5	388.8 ± 18.7	382.8 ± 27.5	388.9 ± 17.3
21	400.2 ± 16.5	398.1 ± 21.2	395.8 ± 30.4	399.8 ± 23.0
25	414.2 ± 16.8	417.2 ± 22.8	412.7 ± 34.3	416.8± 23.1
28	423.5 ± 20.7	427.1 ± 26.8	423.6 ± 37.0	427.7 ± 22.2

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 6. Changes of body weight in female SD rats inhaled mixtures of compounds during the experiment

Unit : g

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
0	194.5 ± 6.7	193.0 ± 7.9	191.9 ± 10.5	192.9± 3.5
4	216.6 ± 9.5	214.5 ± 7.2	213.7 ± 11.7	210.3 ± 5.9
7	227.0 ± 11.9	227.0 ± 6.2	224.0 ± 12.4	221.4 ± 7.5
11	241.0 ± 12.4	238.9 ± 7.1	241.1 ± 17.0	232.0 ± 8.2
14	245.5 ± 13.2	242.8 ± 8.4	246.1 ± 19.6	238.6 ± 8.9
18	255.7 ± 14.8	253.6 ± 10.6	257.8 ± 19.3	248.5 ± 9.9
21	259.8 ± 16.2	256.3 ± 10.6	260.1 ± 22.0	251.8 ± 11.9
25	264.6 ± 18.0	263.8 ± 13.5	264.8 ± 23.5	257.6 ± 13.1
28	266.2 ± 19.0	268.1 ± 16.4	266.4 ± 22.4	259.1 ± 14.3

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 7. Changes of food consumption in male SD rats inhaled mixtures of compounds during the experiment

Unit : g/days/rat

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
3	32.0 ± 1.4	33.5 ± 2.8	33.0 ± 3.8	32.7 ± 2.7
7	30.0 ± 1.2	31.8 ± 2.3	31.5 ± 5.1	31.2 ± 2.6
10	29.3 ± 1.5	31.9 ± 2.5	30.5 ± 4.1	29.9 ± 2.2
14	28.5 ± 2.1	28.4 ± 3.5	31.6 ± 4.6	32.3 ± 3.3
17	29.1 ± 2.1	31.3 ± 2.9	30.1 ± 3.9	28.9 ± 1.9
21	31.0 ± 2.3	32.4 ± 3.0	32.7 ± 6.0	30.7 ± 2.3
24	29.5 ± 2.4	33.6 ± 2.7	30.7 ± 4.2	30.5 ± 2.5
28	27.8 ± 2.0	31.7 ± 4.7	29.5 ± 4.8	30.4 ± 3.0

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 8. Changes of food consumption in female SD rats inhaled mixtures of compounds during the experiment

Unit : g/days/rat

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
3	25.5 ± 3.0	25.9 ± 3.2	25.8 ± 3.7	24.2 ± 3.3
7	23.0 ± 3.9	23.6 ± 4.0	22.5 ± 2.5	21.3 ± 1.9
10	24.0 ± 2.6	25.4 ± 4.3	25.2 ± 4.2	20.9 ± 2.3
14	23.0 ± 2.2	21.8 ± 5.6	26.9 ± 8.4	21.4 ± 2.1
17	22.9 ± 3.1	23.6 ± 5.0	24.4 ± 4.4	19.6 ± 7.3
21	21.5 ± 3.9	21.1 ± 4.5	22.3 ± 2.9	20.6 ± 2.8
24	23.9 ± 2.9	24.9 ± 5.2	21.0 ± 6.7	22.0 ± 2.8
28	20.8 ± 3.7	20.8 ± 3.9	21.7 ± 3.7	18.2 ± 2.1

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 9. Gross Findings of necropsy in male SD rats inhaled Test sample

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Thymus				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Adrenal				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Testis R				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	9[a]	10	10
Testis L				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	9	10	10
Heart				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Lung				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	9[b]	10
Kidney R				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Kidney L				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Spleen				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Liver				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Brain				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Other organs				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10

a : 1110 (testis : atrophy), b : 1202 (lung : black pigment)

Appendix 10. Gross Findings of necropsy in female SD rats inhaled Test sample

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Thymus				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Adrenal R				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Ovary R				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Ovary L				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Heart				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Lung				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Kidney R				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Kidney L				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Spleen				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Liver				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Brain				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10
Other organs				
No. of observations	10	10	10	10
No gross findings	10	10	10	10

Appendix 11. Histopathologic Findings in male SD rats

No. of Sample : 10

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Brain	no	no	no	no
Pituitary	no	no	no	no
Nasal cavity	no	no	no	no
Thymus	no	no	no	no
Trachea	no	no	no	no
Lung	no	no	no	no
Esophagus	no	no	no	no
Thyroid	no	no	no	no
Parathyroid	no	no	no	no
Stomach	no	no	no	no
Heart	no	no	no	no
Liver	no	no	no	no
Spleen	no	no	no	no
Kidney	no	no	no	no
Adrenal	no	no	no	no
Testis	2****	1* + 1****	1**+ 1****	1***
Epididymis	no	1*	1**	1***
Urinary Bladder	no	no	no	no

* 1110 (testis : severe atrophy, epididymis : depletion of germ cells)

** 1203 (testis : moderate necrosis, epididymis : degeneration of germ cells)

*** 1308 (testis : mild necrosis, epididymis : degeneration of germ cells)

**** 1001, 1003, 1109, 1208 (focal mild tubular degeneration)

Appendix 12. Histopathologic Findings in female SD rats

No. of Sample : 10

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Brain	no	no	no	no
Pituitary	no	no	no	no
Nasal cavity	no	no	no	no
Thymus	no	no	no	no
Trachea	no	no	no	no
Lung	no	no	no	no
Esophagus	no	no	no	no
Thyroid	no	no	no	no
Parathyroid	no	no	no	no
Stomach	no	no	no	no
Heart	no	no	no	no
Liver	no	no	no	no
Spleen	no	no	no	no
Kidney	no	no	no	no
Adrenal	no	no	no	no
Ovary	no	no	no	no
Uterus	no	no	no	no
Urinary Bladder	no	no	no	no

Appendix 13. Absolute organ weight of male SD rats inhaled Test sample for 4 weeks

Unit : mg

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Thymus	545.6 ± 81.7	507.9 ± 85.2	556.5 ± 88.5	511.2 ± 60.3
Adrenal R	33.6 ± 1.7	32.4 ± 2.8	28.1 ± 2.9**	28.9 ± 4.3**
Adrenal L	32.7 ± 1.1	31.7 ± 3.0	28.1 ± 2.1**	29.3 ± 4.1*
Testis R	1583 ± 92	1506 ± 399	1493 ± 160	1519 ± 146
Testis L	1577 ± 84	1517 ± 403	1501 ± 162	1525 ± 155
Heart	1282 ± 107	1257 ± 88	1268 ± 112	1313 ± 119
Lung R	968 ± 97	899 ± 99	881 ± 70	848 ± 75
Lung L	471 ± 35	457 ± 47	483 ± 46	455 ± 29
Kidney R	1460 ± 161	1399 ± 73	1423 ± 121	1453 ± 108
Kidney L	1462 ± 155	1390 ± 66	1389 ± 120	1439 ± 96
Spleen	680 ± 84	690 ± 83	743 ± 117	672 ± 43
Liver	10601 ± 1077	10885 ± 1083	10737 ± 1112	11279 ± 1065
Brain	2012 ± 155	2146 ± 99	2086 ± 90	2063 ± 71

All values are expressed as mean ± SD.

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

Appendix 14. Absolute organ weight of female SD rats inhaled Test sample for 4 weeks

Unit : mg

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (150 ppm)	Group 2 (600 ppm)	Group 3 (2,400 ppm)
Thymus	452 ± 61	431 ± 68	467 ± 93	493 ± 55
Adrenal R	37 ± 7	36 ± 2	36 ± 3	36 ± 2
Adrenal L	38 ± 6	36 ± 3	36 ± 3	35 ± 2
Ovary R	73 ± 14	67 ± 7	65 ± 6	65 ± 4
Ovary L	67 ± 10	64 ± 7	63 ± 6	63 ± 4
Heart	844 ± 47	846 ± 73	879 ± 74	878 ± 85
Lung R	648 ± 63	637 ± 46	659 ± 53	641 ± 68
Lung L	350 ± 28	358 ± 22	366 ± 25	346 ± 23
Kidney R	850 ± 67	842 ± 111	869 ± 73	798 ± 65
Kidney L	845 ± 79	838 ± 111	883 ± 62	787 ± 77
Spleen	515 ± 81	471 ± 76	480 ± 54	439 ± 41
Liver	7163 ± 833	7141 ± 1233	6729 ± 601	6152 ± 424*
Brain	1931 ± 87	1974 ± 67	1889 ± 75	1882 ± 108

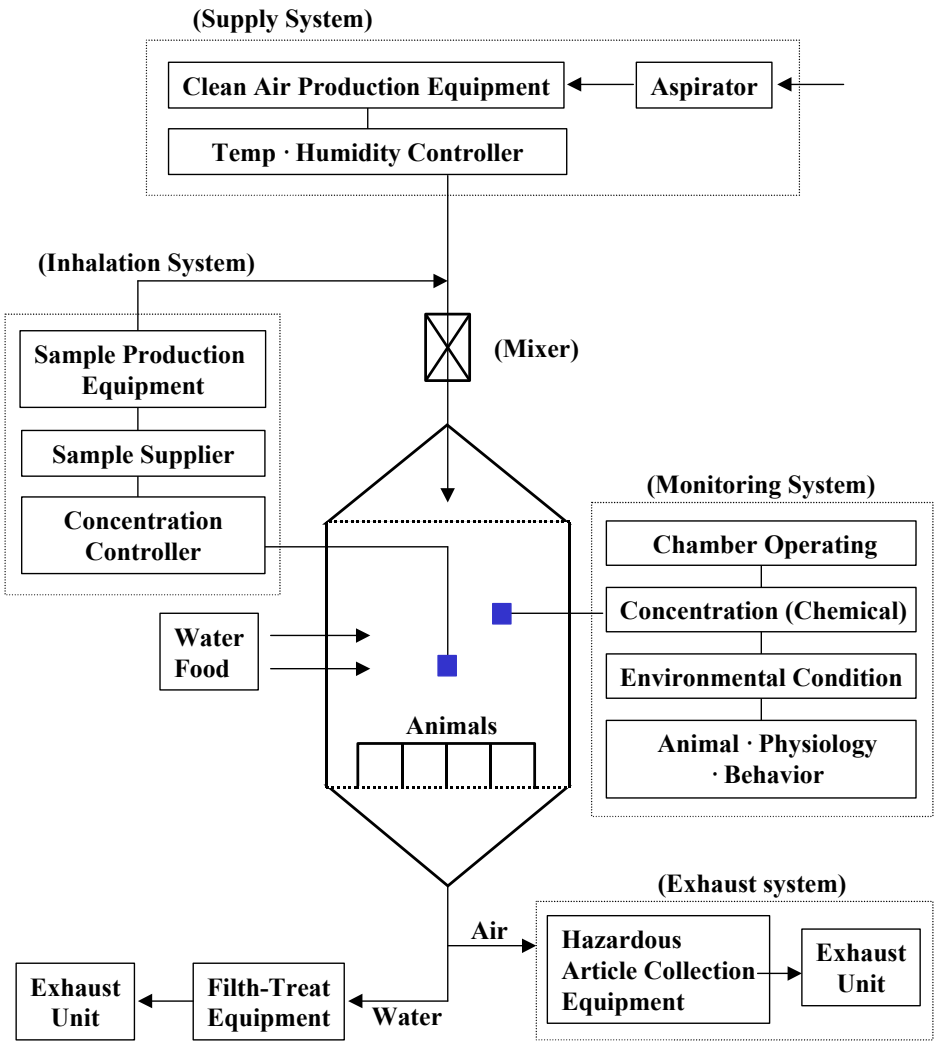
All values are expressed as mean ± SD.

* $p<0.05$;

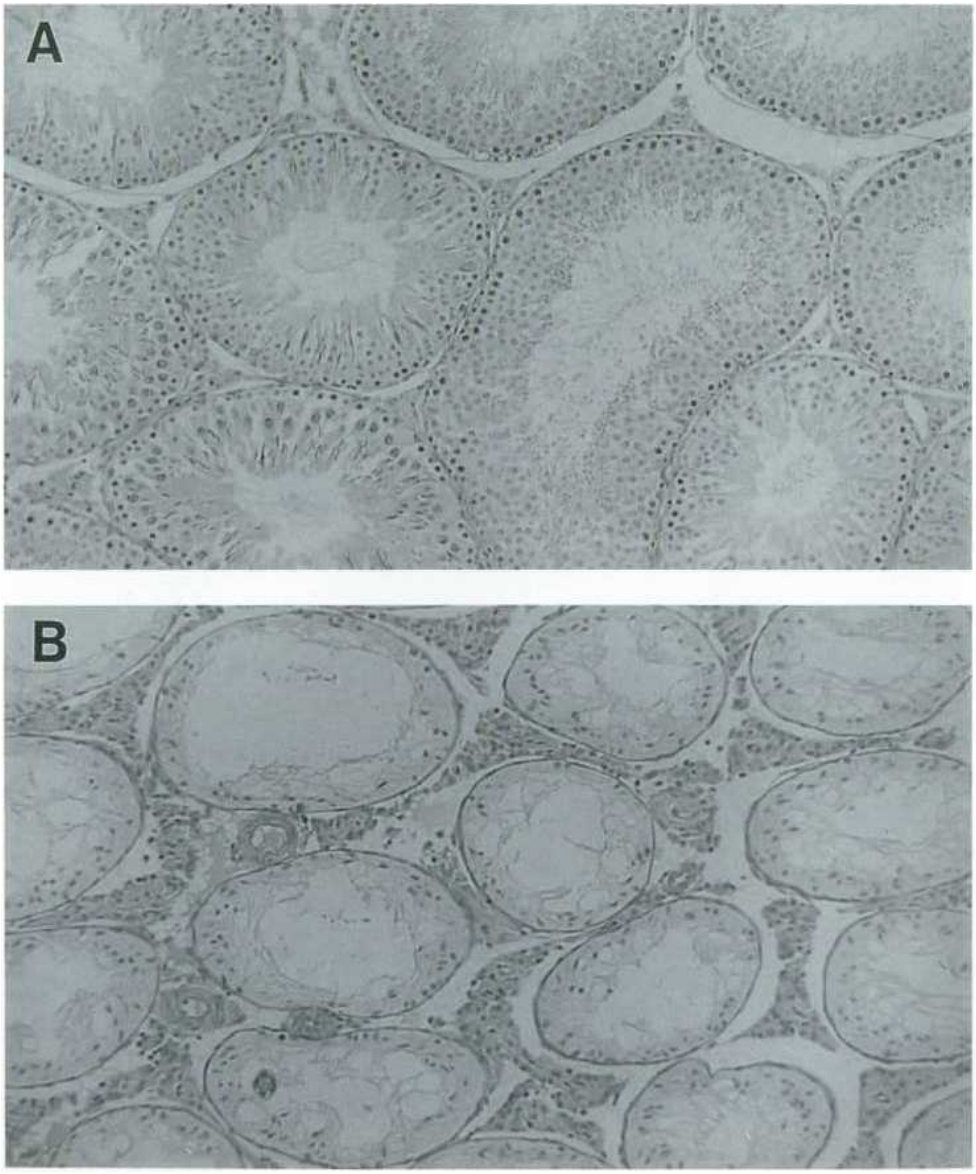
Appendix 15. Chemicals componant ratio of Test sample

Componant (Purity of chemicals)		C_3H_8 (99.15 %)	CF_3I (99.77 %)	Dimethyl siloxane (99.99 %)
Molecular weight		44.11	195.91	115409.09
Componant ratio (total 100 %)	w/w %	10.00	89.95	0.05
	v/v %	33.33	66.66	(1.3×10^{-5})

Appendix 16. System for inhalation toxicity experiment

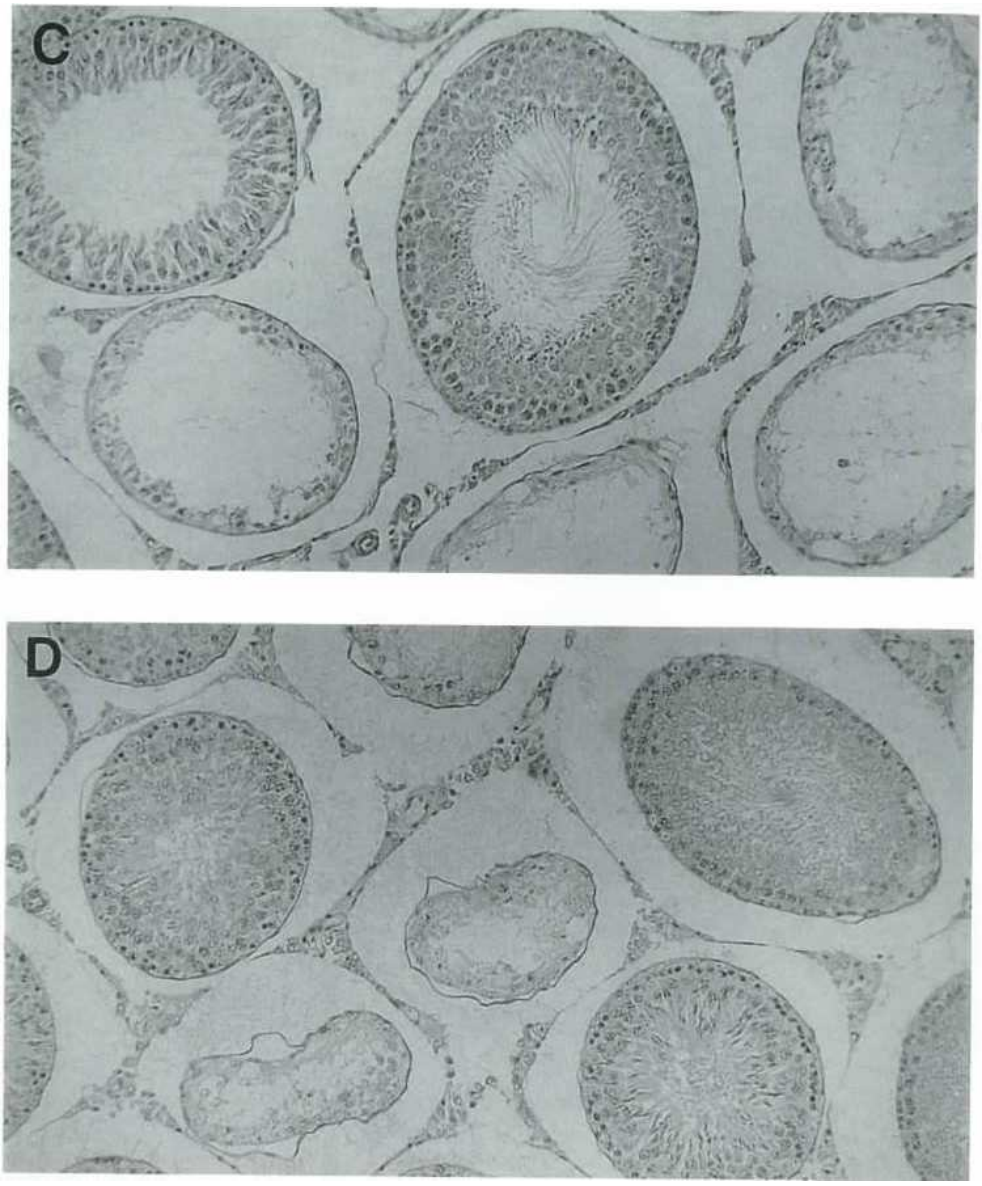


Appendix 17. Testes of rats inhaled Test sample



A : Animal No. 1001 ; control

B : Animal No. 1110 ; severe atrophy



C : Animal No. 1203 ; moderate necrosis

D : Animal No. 1308) ; mild necrosis