



2019년
시험보고서

SD 랫드를 이용한 Barium carbonate의 급성흡입독성시험

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요 약 문

Barium carbonate의 급성흡입독성을 확인하기 위하여 1 및 5 mg/L의 노출농도로 각 군당 암·수 각 3 마리의 SD 랫드에 4 시간 동안 비부흡입 노출시켰다. 노출 시간 동안 챔버내 환경 및 시험물질의 농도를 측정하였고, 챔버내 시험물질의 입경 분포를 측정하였다. 노출 종료 후에는 14 일간 일반증상, 체중변화를 관찰하였고 실험종료 후 실험동물을 부검하여 육안소견을 관찰하였다.

노출시간 동안 각 시험군별 챔버내 Barium carbonate의 평균농도는 각각 0.991 ± 0.034 및 4.978 ± 0.085 mg/L였다. 그리고 1 및 5 mg/L의 농도에서 발생 중 에어로졸의 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter)는 각각 3.076 및 $4.255 \mu\text{m}$ 로 측정되었으며, GSD(Geometric Standard Deviation)는 1.6 및 2.0으로 측정되었다.

OECD Guideline for the Testing of Chemicals Section 4 Health Effects Test No. 436 Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method - Annex 3d(급성독성등급법)에 의한 시험결과 1 및 5 mg/L의 농도로 노출된 모든 실험동물에서 사망 및 빈사는 관찰되지 않았다.

중심단어 : Barium carbonate, 흡입독성, TG436

차 례

요약문	2
I. 서론	6
1. 시험배경	6
2. 시험목적	6
II. 시험방법	7
1. 시험물질 및 대조물질	7
2. 노출	7
3. 챔버 및 챔버내 환경	8
4. 노출 측정/평가 항목	8
5. 시험계	8
6. 동물실 및 사육관리	8
7. 사료, 음용수 및 깔짚	9
8. 실험 설계	9
9. 관찰 및 측정	9
10. 부검	10
11. 자료 분석	10
III. 시험결과	11
1. 챔버내 시험물질 농도 및 입경분포	11
2. 일반증상	11
3. 체중 측정	11
4. 부검소견	11
IV. 고찰 및 결론	13
참고문헌	15

그 림 차 례

[그림 1] 실측 농도 (5 mg/L)	17
[그림 2] 실측 농도 (1 mg/L)	18
[그림 3] 입자크기 및 입경분포 (5 mg/L)	19
[그림 4] 입자크기 및 입경분포 (1 mg/L)	20
[그림 5] T95 및 T99 (1 mg/L)	21
[그림 6] 수컷 시험군의 체중변화	22
[그림 7] 암컷 시험군의 체중변화	23

표 차 례

<표 1> 비부노출 흡입챔버 환경측정	25
<표 2> 챔버내 농도	26
<표 3> 입자크기 및 입경분포	27
<표 4> 일반증상	28
<표 5> 체중측정	30
<표 6> 부검소견	31

I. 서론

1. 시험배경

Barium carbonate는 주로 유리, 유약, 벽돌 및 타일 산업, 세라믹 및 ferrite 산업에 사용된다. 그리고 인산염 생산 및 염소 알칼리 전기분해시 생성되는 sulfate의 제거를 위해 쓰이기도 하다. 또한 살서제, 페인트, 에나멜, 대리석 대체물의 첨가물로 사용되기도 한다.

2. 시험목적

SD 랫드를 이용하여 산업화학물질인 Barium carbonate의 단회 비부흡입노출시 나타나는 급성흡입독성을 확인하기 위하여 실시하였다.

II. 시험방법

1. 시험물질 및 대조물질

본 시험에 사용된 시험물질인 Barium carbonate은 흰색 분말로 99.9 % 순도의 물질을 사용했으며 대조물질은 사용하지 않았다.

2. 노출

2.1. 노출방법

분진발생장치(Dust Generator, Topas, Germany)에 넣은 후 청정공기를 주입하여 시험물질을 분무시켰다. 분무전 시험물질이 발생에 적합하도록 막자사발에 곁게 갈아 시험에 이용하였다. 분무된 시험물질은 청정공기를 혼합하여 설정된 농도로 비부노출 흡입챔버내에 공급하였다. 시험물질은 1 일 1 회, 4 시간동안 실험동물에게 설정된 농도로 비부 노출하였다.

2.2. 노출경로 선택 이유

Barium carbonate은 이를 취급하는 작업장에서 노동자에게 흡입으로 노출되어 건강에 영향을 줄 수 있는 산업화학물질이다. 따라서 본 시험은 작업장 노동자의 건강장해 예방을 위한 유해성·위험성 평가자료를 확보하기 위하여 노동자의 주 노출경로인 호흡기를 노출경로로 선택하였다.

2.3. 분석방법

설정농도는 Barium carbonate의 사용량을 비부노출 흡입챔버에 공급한 희석 공기의 비로 계산하여 구하였다. 그리고 실측농도는 비부노출 흡입챔버내 실험동물의 호흡영역에서 시험물질 노출 4 시간 동안 개인시료포집기를 이용하여 25 mm glass fiber filter에 3 회 포집하여 포집 전·후 필터 무게를 칭량하여 질량농도를 산출하였다.

3. 챔버 및 챔버 내 환경

시험에 비부노출 흡입챔버를 이용하였으며, 챔버내 환경조건은 30 분 간격으로 측정하였다. 측정된 비부노출 흡입챔버내 환경조건은 [표 1]과 같았다.

4. 노출 측정/평가 항목

흡입챔버 내 시험동물의 호흡구역 근처에서 시험물질의 농도를 측정하여 구하였다. 각 농도별 시험물질의 농도는 노출기간 중 3회 이상 측정하였다.

5. 시험계

종	랫드(특정병원체부재 (SPF; Specific Pathogen Free))
계통	SD
입수동물수	26마리(수컷 13마리, 암컷 13마리)
투여동물수	12마리(수컷 6마리, 암컷 6마리)
입수시 주령	약 7주령
투여개시시 주령	약 8 ~ 9 주령
공급원	중앙실험동물 06762 서울특별시 서초구 바우뒀로7길 7 건빌딩 5층 생산원 : SLC, Japan (3371-8 Kotoh-cho, Hamamatsu, Shizuoka Prefecture 431-1103, Japan)
개체식별	Color marking, Tail tattoo, Cage card
순화기간	6 일

6. 동물실 및 사육관리

검역 및 순화기간 동안에는 3마리 이하로 폴리선폰케이지(W310 x L500 x H200 mm)에서 사육하고 노출시에는 비부노출 흡입시험용 튜브에 수용하여 시험물질에 노출시켰다. 동물실 환경은 온도 $22\pm3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50\pm20\%$, 조명은 12시간 단위의 명암 주기, 조도 150~300 Lux, 환기회수 10~20 회/시간을 유지하였다.

7. 사료, 음용수 및 깔짚

감마선 멸균된 실험동물용 고형사료(Teklad Certified Irradiated Global 18% Protein Rodent Diet 2918C, ENVIGO RMS, Inc., USA)를 자유 급여하였다. 사료는 공급업체에서 검사성적서를 받아 확인하였다.

음용수는 미세여과기와 자외선 유수살균장치를 통과한 상수도수를 자유급여하였다. 실험동물에 공급되는 물은 년 1회 국가공인 검사기관((주)신성생명환경연구원, 충남 당진시 서해로 6163-36) 에서 검사하여 검사하였다.

실험동물용 깔짚(ABEDD LAB & VET Service GmbH, Austria)을 고압증기 멸균하여 사용하였다. 깔짚은 오염물질에 대한 분석성적서를 공급처에서 제공받아 확인하였다.

8. 실험 설계

군 구성 및 노출농도는 아래와 같이 설정하였다.

Group	Phase	Concentration (mg/L)	Sex	No. of Animals	Animal ID
G1	1st	5	Male	3	1 - 3
			Female	3	13 - 15
G2	2nd	1	Male	3	4 - 6
			Female	3	16 - 18

9. 관찰 및 측정

9.1. 일반증상 관찰

노출 당일에는 노출 후 0.5 및 1 시간에 일반증상(독성징후의 종류, 발현시기, 회복시기 등) 및 사망 유무를 관찰하였으며, 노출 후 1 일부터 14 일까지 매일 1 회 일반증상을 관찰하였다.

9.2. 체중 측정

동물의 체중은 입수시, 노출 당일, 노출 후 1, 3, 5, 7 일 및 10, 14 일에 측정하였다.

10. 부검

관찰기간 종료 후 모든 생존동물에 대해서는 isoflurane로 흡입 마취하에 방혈 치사한 후 부검을 실시하였다. 부검을 실시한 모든 동물에 대해서는 전신의 장기·조직에 대하여 상세한 육안검사를 실시하였다.

11. 자료 분석

시험기간 중 수집된 자료는 최종보고서에 군간 평균과 표준편차로 나타내었다. 그리고 시험자료의 통계학적 분석은 실시하지 않았다.

Ⅲ. 시험결과

1. 챔버내 시험물질의 농도 및 입경분포

[그림 1~5], <표 2~3>

노출시간 동안 각 시험군별 챔버내 Barium carbonate 평균농도는 0.991 ± 0.034 및 4.978 ± 0.085 mg/L로 측정되었다. 목표농도인 1 및 5 mg/L와의 오차는 -0.90 및 -0.44 % 였다. 그리고 설정농도(Nominal concentration)는 4.037 및 43.446 mg/L로 측정되었다.

1 및 5 mg/L를 챔버내 목표농도로 하여 시험물질 발생 중 에어로졸의 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter)는 각각 3.076 및 4.255 μm 로 측정되었고, GSD(Geometric Standard Deviation)는 1.6 및 2.0으로 측정되었다. 그리고 1 mg/L 에서의 T95 및 T99의 값은 각각 1.99 및 3.06 분이었다.

2. 일반증상

<표 4>

시험물질에 노출된 모든 시험군에서 사망동물은 관찰되지 않았다. 5 mg/L의 시험물질에 노출된 실험동물 6 마리 중 수컷 1 마리(개체번호 1 번)에서 노출 후 1 일차에 쇠약, 보행이상, 회음부 오염이 관찰되었으며, 또다른 수컷 1 마리(개체번호 3 번)에서 노출 후 1 일차에 회음부 오염이 관찰되었다. 그 외 시험물질에 노출된 모든 실험동물에서 비정상적인 일반증상이 관찰된 개체는 없었다.

3. 체중 측정

[그림 6~7], <표 5>

모든 시험물질 노출군에서 비정상적 체중감소가 관찰되지 않았다.

4. 부검소견

<표 6>

실험종료 후 계획부검한 G1 군 수컷 1 마리(개체번호 2 번)의 흉선에서 적색 반점(Thymus, Spot, red)이 관찰 되었다. 또한 실험종료 후 계획부검한 1 mg/L 농도로 노출된 G2군 수컷 1 마리(개체번호 6 번)의 폐에서 적색반점(Lung, Spot, red)가 관찰되었다. 그 외의 모든 실험동물에서 비정상적 부검소견은 관찰되지 않았다.

IV. 고찰 및 결론

시험물질의 급성흡입독성을 조사하기 위하여 SD 랫드에 1 및 5 mg/L의 노출농도로 시험물질을 4 시간동안 노출시킨 후 나타나는 일반증상, 체중변화를 관찰하고 시험종료시 부검을 실시하여 육안으로 각 주요 장기의 독성을 확인하였다. 시험물질의 노출농도는 OECD TG 436 Acute inhalation toxicity - Acute class toxic method에 따라 결정하였다. 동 가이드라인에서 제시하는 최고농도인 5 mg/L을 최고농도로 하여 단계적으로 1 mg/L로 4 시간 동안 노출시켰다. 1 및 5 mg/L의 농도로 노출된 모든 시험동물의 사망은 관찰되지 않았다. 그래서 0.5, 0.05 mg/L 농도 시험물질의 실험동물 노출은 실시하지 않았다.

시험물질의 노출형태는 먼지상(Dust)으로 하였으며, 시험물질 노출시 각 실측 평균농도는 0.991 및 4.978 mg/L로 측정되었다. 목표농도인 1 및 5 mg/L와의 오차는 -0.90 및 -0.44 %로 에어로졸에 대한 흡입시험 규정($\leq \pm 20$ %)에 부합되었다.

설정농도(Nominal concentration) 값은 4.037 및 43.446 mg/L로 측정되었으며, 설정농도 대비 실측농도(Actual concentration)의 비율은 24.55 및 11.46 %로 측정되었다. 이는 시험에 이용된 비부노출 흡입챔버의 구조상 시험물질이 공급되는 내부 실린더와 호흡된 공기가 배출되는 외부실린더로 구성되어 있고 먼지상(Dust)으로 발생한 시험물질 중 입자의 크기가 실험동물의 호흡구역에서 측정된 시험물질의 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter) 보다 큰 경우 시험물질이 공급되는 내부실린더에 쌓이고 MMAD와 가까운 입자크기를 가지는 시험물질만이 실험동물의 호흡구역 앞의 노출노즐(Injection nozzle)을 통해 실험동물에게 노출되어 실험동물의 호흡구역에서 측정되는 실측값과 설정농도의 비가 크게 차이나는 결과가 나타나는 것으로 판단된다.

1 및 5 mg/L의 농도에서 측정된 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter)의 값은 3.076 및 4.255 μm 로 OECD TG436에서 권고하는 1 ~ 4 μm 의 입자크기에 부합하였다. 그리고 측정된 GSD(Geometric Standard Deviation)의 값 1.6 및 2.0 는 동 가이드라인에서 권고하는 범위 1.5 ~ 3.0 에 부합되며 발생한 입자의 크기가 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter) 값에 높게 수렴함을 확인하였다. 그리고 1 mg/L 시험군에서 측정된 T95 및 T99의 값은 각각

1.99 및 3.06 분이었다.

5 mg/L의 농도로 노출된 실험동물 중 수컷 1 개체에서 노출 후 1일차에 쇠약, 보행이상, 회음부주위 오염이 관찰되었으며, 다른 수컷 1 개체에서는 회음부주위 오염이 관찰되었다. 이는 시험물질에 의한 독성으로 판단되나, 노출 후 2 일차에 회복되어 실험결과에는 영향을 미치지 않았다. 1 mg/L 및 5 mg/L로 노출된 그 외의 모든 실험동물에서 사망, 비정상적인 일반증상 및 체중감소는 관찰되지 않았다. 또한 실험 종료시 안락사하여 부검을 실시한 결과 5 mg/L 시험군 수컷 1 마리의 흉선에서 적색반점이 관찰되었으며, 1 mg/L 시험군 수컷 1 마리의 폐에서 적색반점이 관찰되었다. 그 외 실험동물의 이상소견은 관찰되지 않았다.

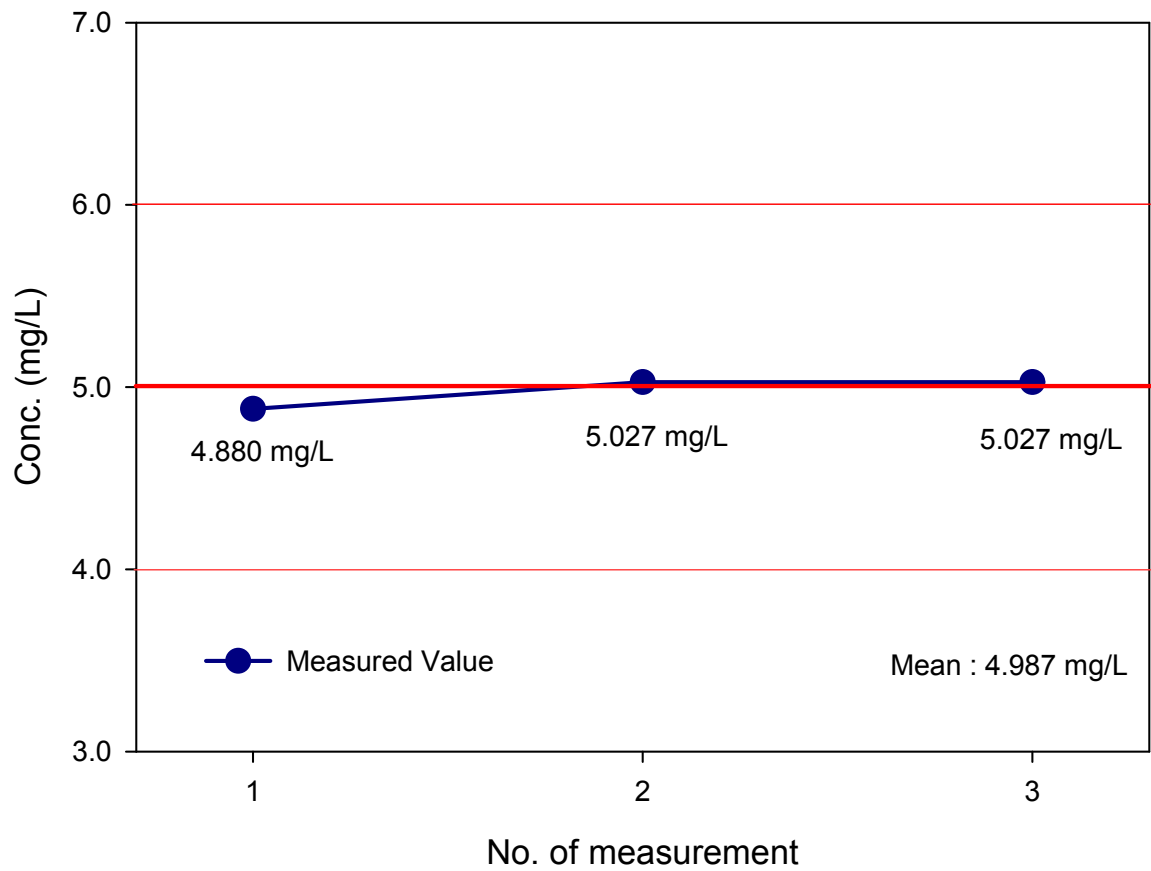
OECD Guideline for the Testing of Chemicals Section 4 Health Effects Test No. 436 Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method - Annex 3d(급성독성등급법)에 의한 시험결과 1 및 5 mg/L의 농도로 시험물질에 노출된 모든 실험동물의 빈사, 사망은 관찰되지 않았다.

참고문헌

- 1) 국립환경과학원 고시 제2018-12호(2018.04.09.) 화학물질 시험방법에 관한 규정 별표 화학물질의 시험방법 제5장 건강영향 시험분야 제39항 급성흡입독성 시험(급성독성등급법)
- 2) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Section 4 Health Effects Test No. 436 Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method (07 September 2009)

그림

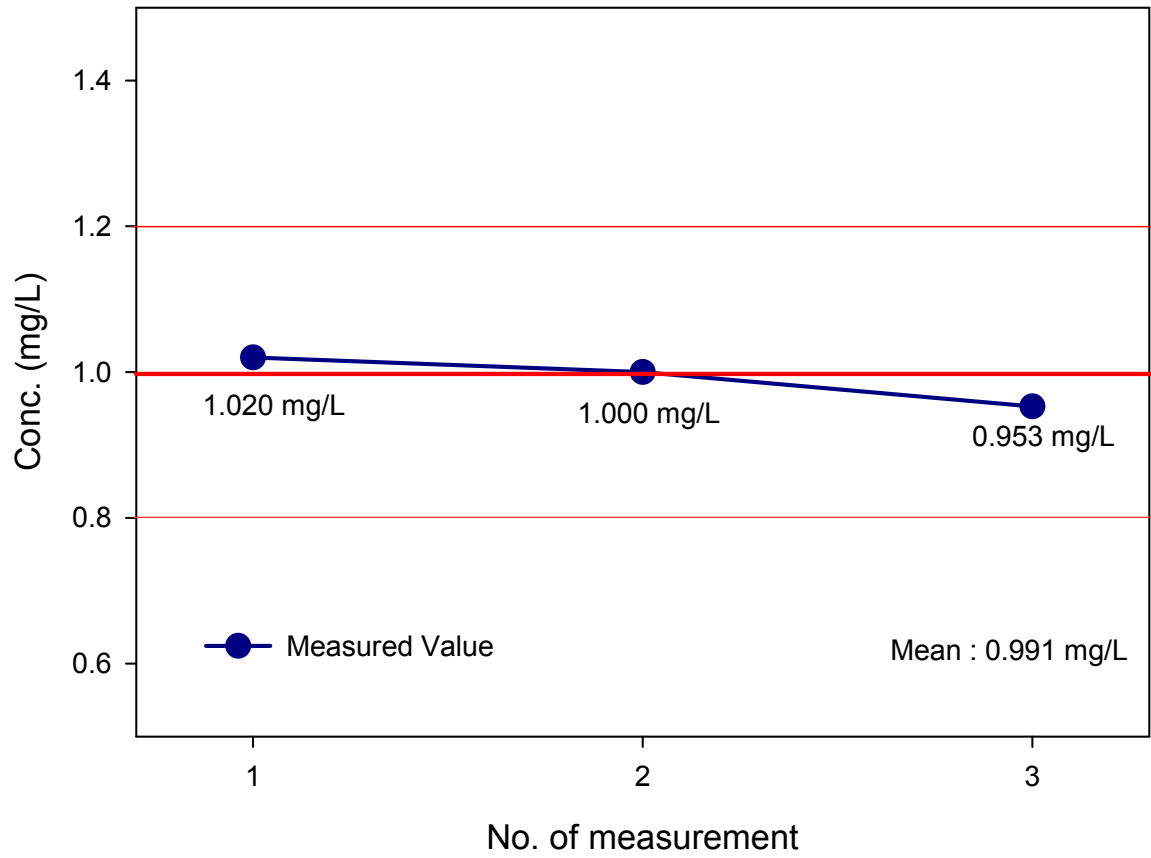
[그림 1] 실측 농도 (5 mg/L)



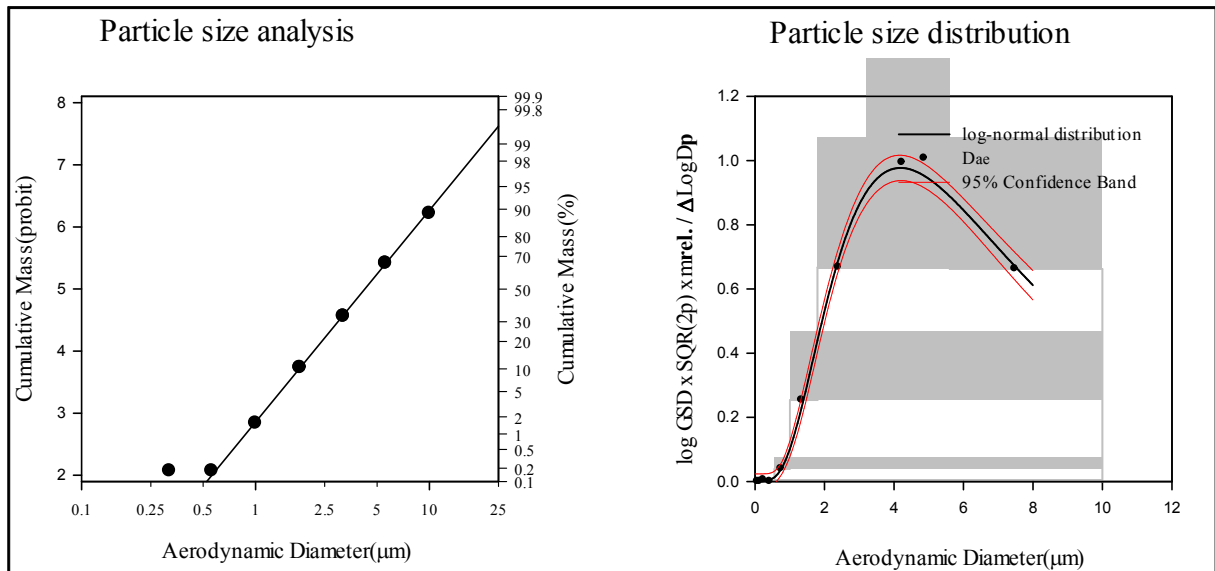
*Concentration limit is thin line in red color

**Target concentration is bold line in red color

[그림 2] 실측 농도 (1 mg/L)



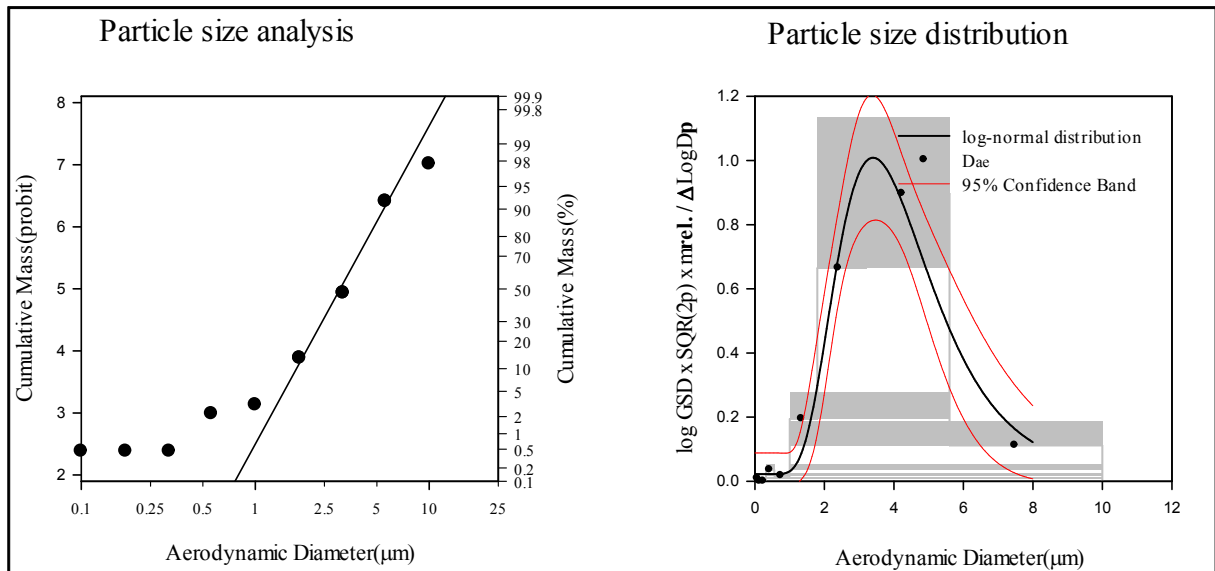
[그림 3] 입자크기 및 입경분포 (5 mg/L)



Mass Median Aerodynamic Diameter(MMAD) = 4.255 μm

Geometric Standard Deviation(GSD) = 2.0

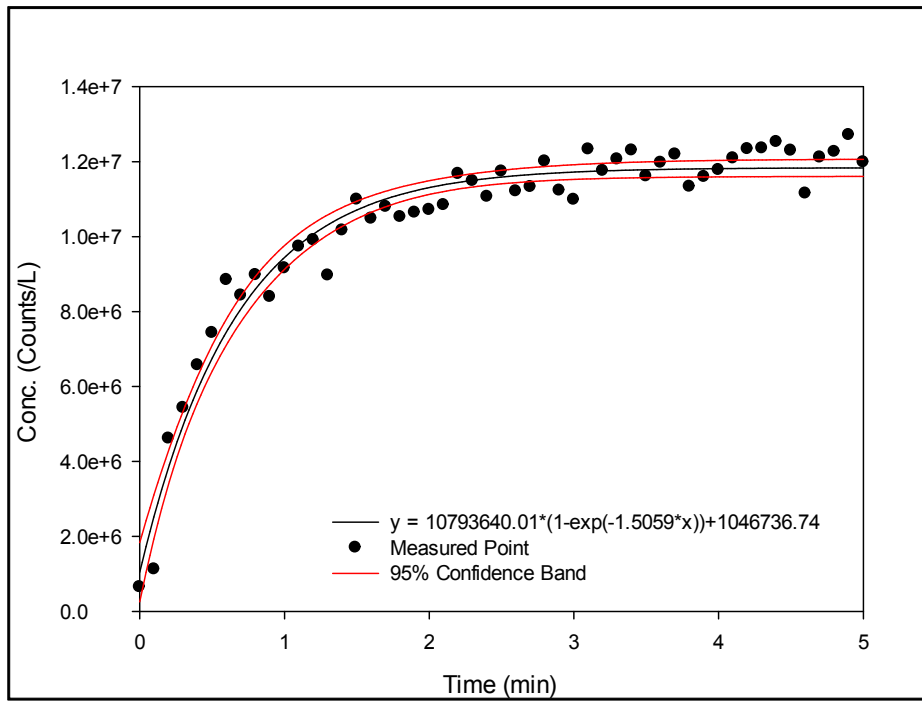
[그림 4] 입자크기 및 입경분포 (1 mg/L)



Mass Median Aerodynamic Diameter(MMAD) = 3.076 μm

Geometric Standard Deviation(GSD) = 1.6

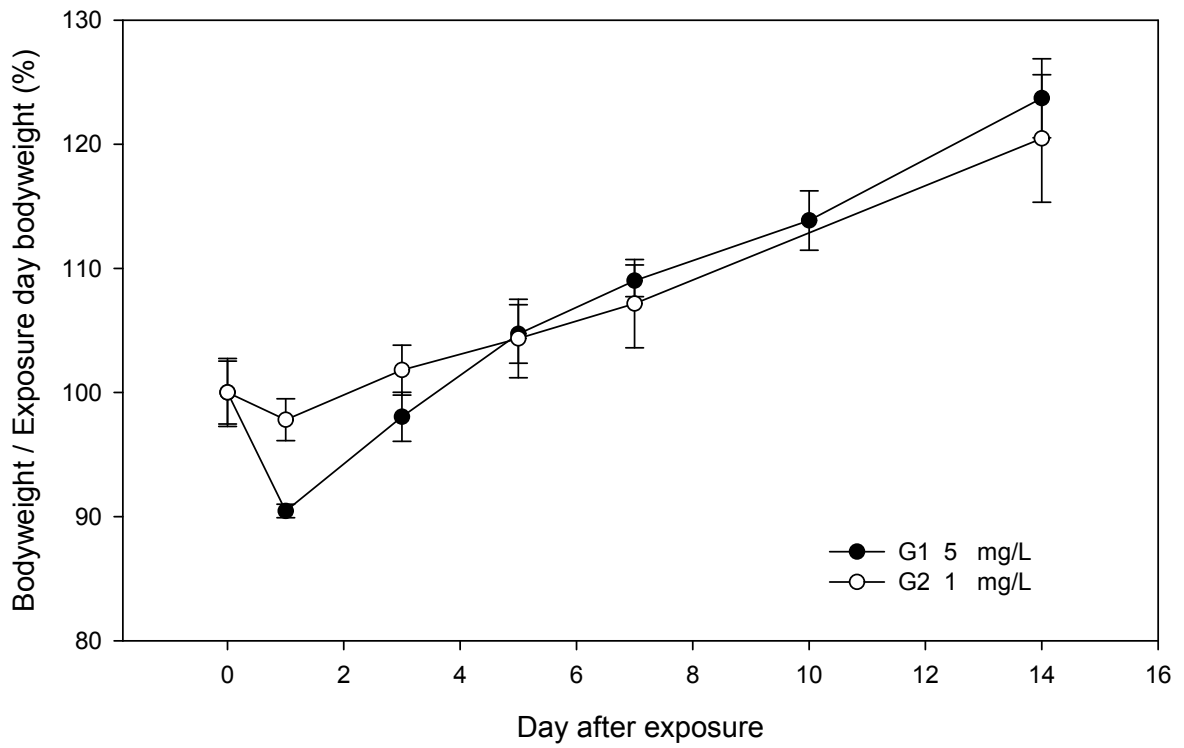
[그림 5] T95 및 T99 (1 mg/L)



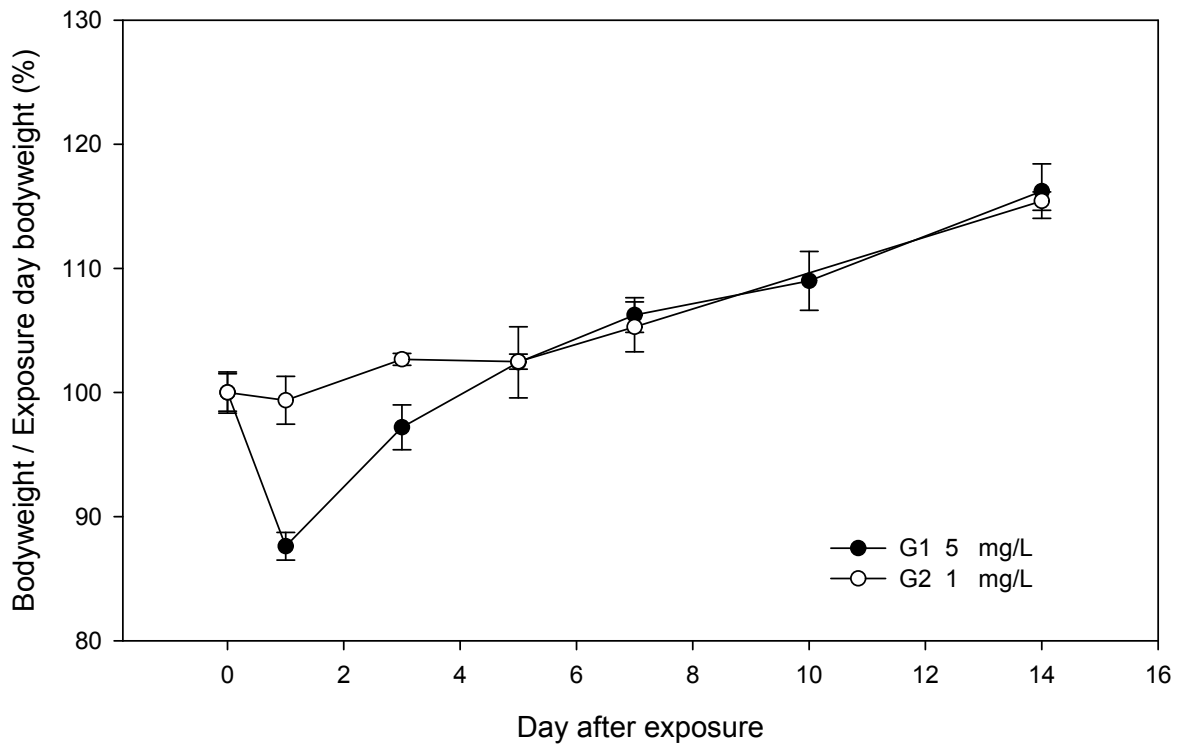
T95 = 1.99 min.

T99 = 3.06 min.

[그림 6] 수컷 시험군의 체중변화



[그림 7] 암컷 시험군의 체중변화



표

<표 1> 비부노출 흡입챔버 환경측정

Parameters (Mean ± SD.)	Group	
	G1	G2
Temperature (°C)	24.52 ± 0.46	24.50 ± 0.56
O ₂ (%)	20.74 ± 0.33	20.64 ± 0.20
Differential pressure (pascal)	-2.03 ± 296.49	-107.94 ± 1.25

<표 2> 챔버내 농도

Concentrations	Group	
	G1	G2
Nominal concentration (mg/L)	43.446	4.037
Actual concentration (mg/L $\pm$ SD.)	4.978 $\pm$ 0.085	0.991 $\pm$ 0.034
- Ratio of error* (%)	- 0.44%	- 0.90%
Ratio of concentration** (%)	11.46%	24.55%

* Ratio of error (%) = (actual concentration - target concentration)/target concentration $\times$ 100

** Ratio of concentration (%) = actual concentration/nominal concentration $\times$ 100

<표 3> 입자크기 및 입경분포

Group	Mass median aerodynamic diameter (μm)	Geometric standard deviation
G1	4.255	2.0
G2	3.076	1.6

<표 4> 일반증상

Sex	Group	No. of animals	Clinical sign	Observation time after exposure	
				0.5 h	1 h
Male	G1	3	No abnormality detected	3	3
	G2	3	No abnormality detected	3	3
Female	G1	3	No abnormality detected	3	3
	G2	3	No abnormality detected	3	3

<표 4> 일반증상 (계속)

Sex	Group	No. of animals	Clinical sign	Day after exposure														
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	G1	3	No abnormality detected	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			Weakening, Abnormal gait	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Soiled perineal region	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2	3	No abnormality detected	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Female	G1	3	No abnormality detected	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	G2	3	No abnormality detected	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

<표 5> 체중측정

(Unit : g)

Sex	Group	Mean body weight (Mean ± SD.) and Day after exposure						
		0	1	3	5	7	10	14
Male (n=3)	G1	300.42	271.75	294.54	314.71	327.47	342.05	371.64
		±7.60	±1.64	±5.95	±7.12	±3.84	±7.20	±9.57
	G2	348.58	340.94	354.89	363.73	373.54	N/A	419.93
		±9.55	±5.87	±7.01	±11.02	±12.41	N/A	±17.90
Female (n=3)	G1	196.90	172.51	191.38	201.68	209.19	214.62	228.84
		±3.27	±2.20	±3.55	±5.64	±2.75	±4.67	±4.32
	G2	218.19	216.83	224.02	223.62	229.73	N/A	251.85
		±3.29	±4.20	±1.05	±1.31	±4.38	N/A	±1.62

<표 6> 부검소견

Sex	Organs	Gross findings	Group	
			G1	G2
Male (n=3)	All organs	No gross finding	2	2
	Lung	Spot, red	0	1
	Thymus	Spot, red	1	0
Female (n=3)	All organs	No gross finding	3	3

참 여 진

시 험 기 관 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실

시험책임자 : 라 대 식 (연구원, 흡입독성연구센터)

시 험 물 질 : 이 도 연 (연구원, 흡입독성연구센터)

동 물 관 리 : 서 동 석 (연구위원, 흡입독성연구센터)

흡 입 노 출 : 김 태 현 (연구원, 흡입독성연구센터)

병리책임자 : 조 은 상 (연구위원, 흡입독성연구센터)

자 료 보 관 : 권 부 현 (연구위원, 흡입독성연구센터)

시 험 기 간

2018. 06. 08. ~ 2018. 07. 03.

본 시험보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며, 우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**SD 랫드를 이용한
Barium carbonate의 급성흡입독성시험**

2019-연구원-606

발 행 일 : 2019년 10월 30일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 고재철

시험책임자 : 라대식

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (34122)대전광역시 유성구 엑스포로339번길 30

전 화 : (042)869-8520

F A X : (042)869-8691

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>
