

Rat를 이용 1-Bromopropane의 흡입에 의한 독성연구

1997



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과를 1997년도 산업보건연구원 연구사업의 유해
화학물질의 흡입독성 연구인 “Rat를 이용 1-Bromopropane
의 흡입에 의한 독성연구”의 결과 보고서로 제출합니다.

1998년 2월 25일

제 출 자 : 산업보건연구원장 문 영 한

연구책임자 : 책임연구원 김 현 영

공동연구자 : 정재황, 정용현, 김기웅, 맹승희, 한정희,
임철홍, 이준연, 김광진, 이광영, 이용묵
박상희*, 錦谷まりこ*, 久永直見**, 서길수***

* : 日本 東京大學校 醫科大學 公衆衛生學敎室

** : 日本 勞働省 産業醫學總合研究所

*** : 영남대학교 공과대학 화학공학과

목 차

Abstract		1
-----------------	-------	---

I. 서 론

1. 연구배경		3
2. 연구목적		8

II. 재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물		9
2. 동물관리 및 사육환경		9
3. 시험물질 폭로방법		10
4. Inhalation chamber내 시험물질 농도 monitoring		11
5. 시험방법		
1) 유전독성		13
2) 급성흡입독성		15
3) 반복투여흡입독성		17
4) Cytochrome P-450 의존성 촉매효소의 활성화도 변화	...	20
5) 세포성면역계에 미치는 영향		22
6) 후각(嗅覺)에 의한 신경행동학적 영향		22
6. 통계처리		23

III. 실험결과

1. 유전독성	24
2. 급성흡입독성	27
3. 반복투여흡입독성	32
4. Cytochrome P-450 의존성 촉매효소의 활성화도 변화 ...	58
5. 세포성면역계에 미치는 영향	62
6. 후각(嗅覺)에 의한 신경행동학적 영향	63

IV. 고찰	65
--------------	----

V. 결론	82
-------------	----

VI. 참고문헌	84
----------------	----

VII. Appendixes	91
-----------------------	----

- Abstract -

The purpose of this study was to investigate the toxic effects of 1-bromopropane (1-BP) on Sprague-Dawley (SD) rats which were treated (6 hrs a day, 5 days a week, 8 weeks) by inhalation.

The results were as follows ;

1. There was no observable genetic mutations *in vitro* tests (Ames test) which were utilized *Salmonella* and *E. coli* and *in vivo* test (micronucleus for mutation) on rats exposed to 1-BP for eight weeks.
2. The lethal concentration for 50 percent kill (LC_{50}) was estimated 14,374 ppm (confidence limit 95% ; 13,624 - 15,596 ppm). No abnormal clinical signs related to the 1-BP were not observed with the acute inhalation dose for four hours.
3. By repeated inhalation the body weights of male and female were significantly reduced ($p < 0.001$) by the dose of 1,800 ppm compared with control group, while the relative weights of liver were significantly increased ($p < 0.001$) in both sexes. However there were no significant variation in food consumption, urine biochemistry, hematology and blood biochemistry for the treated rats compared with the untreated rats. No toxicologic lesions were observed by the histopathological test.

4. For the response of rats to the exposure to 1-BP, it was found that cytochromes P-450B1/2 and P-450E1 were responsible for the metabolism.
5. In cellular immune systems, the numbers of CD4⁺T cell and CD8⁺T cell of female rats were reduced, but the difference were not statistically significant for both male and female rats. However significant reduction in the numbers of NK cells of the females was observed with exposure to 1,800 ppm of 1-BP ($p < 0.05$).
6. In the test of smelling urine, there were no changes in neural behaviors of male and female rats which were due to the test substances.

Rat를 이용 1-Bromopropane의 흡입에 의한 독성 연구

김현영, 정재황, 정용현, 김기웅, 맹승희, 한정희, 임철홍, 이준연,
김광진, 이광영, 이용묵

박상희*, 錦谷まりこ*, 久永直見**, 서길수***

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

*日本 東京大學校 醫科大學 公衆衛生學教室

**日本 勞働省 産業醫學總合研究所

*** 영남대학교 공과대학 화학공학과

I. 서 론

1. 연구배경

세계적으로 약 1,200만종의 화학물질이 존재하고 그중 사람이 사용하고 있는 화학물질은 800만종이며 그중 유독물질은 약 6만 여종으로 추정되고 있다. 그러나 이들중 안전성 평가 자료를 확보한 물질은 5%정도인 3,000종에 불과하며(IRPTC, 1994), 국내에는 35,000여종이 유통되고 매년 200여종의 신규화학물질이 새로이 등록되고 있다. 이러한 화학물질의 위해성 평가를 위하여는 시간과 인력, 비용이 많이 소요되어 먼저 위해성이 높은 화학물질을 우선적으로 선정하여 점차적 확대 시행하는 방안을 검토 중에 있다(환경부, 1996).

최근 OECD를 포함한 선진국에서는 대량생산물질(high production volume; HPV)을 우선으로하여 안전성 평가작업을 추진해 나가고 있으며 우리 나라에서도 환경부를 중심으로 화학물질의 유해성과 유통량

(년 240톤이상)을 감안 1098종의 물질을 선정하여 체계적 안전성 평가를 시행할 수 있는 방안을 제안하고 있으나(한국화학연구소, 1997) 이를 위해서는 많은 시간·비용이 소요되어질 것으로 예측된다.

일본의 경우 1개의 물질에 대한 만성독성을 연구하는데 5년의 기간과 2억엔의 비용이 소요 된다고 한다(일본 BIO ASSAY연구센터, 1993). 이외에도 유통량은 비록 적으나 유해성이 강하고, 대기오염, 난분해성 및 오존층 파괴등 인적, 자연적 손실의 초래 가능성이 높은 물질들도 많이 있으며, 이의 경우 유통량을 우선하여 안전성을 검토하지 않으면 안될것이다.

특히 근래에는 냉매, 세정제, 용제로 많이 사용되고 있는 프레온화합물들이 대기 오존층을 파괴하는 것으로 알려지면서(1974) 국제적으로 조사가 진행되어 1985년에는 「오존층 보호조약」이 채택되고(Vienna, 1985), 1987년에는 「오존층을 파괴하는 물질에 관한 몬트리올 의정서」가 채택되어(Montreal, 1987) 국제적인 규제조치가 진행되었으며, 이를 계기로 미국, 일본, 독일등 선진국을 중심으로 1995년부터 chlorofluorocarbon(CFC), 1,1,1-trichloroethane(TCE)의 생산을 중단하게 되었다.

따라서 이러한 일련의 과정으로 인하여 최근에는 기존공정에서 볼 수 없었던 새로운 대체물질들이 홍수를 이루고 있으며, 안전성 미확인 물질들의 사용으로 인하여 근로자의 건강장해나 안전사고를 일으키는 경우도 있다.

세정제의 경우 종전에는 n-hexane이나 가솔린, 신나등이 많이 사용되었으나 화재발생 우려 등이 문제되어 불연성 할로젠화합물인 trichloroethylene등으로 변경되고, 이는 독성이 강하여 이와 유사한 trichloroethane으로 대체되어 많이 사용되어왔다. 그러나 이 또한 유기용제 중독등 근로자 건강문제와 지구 온난화계수(0.023)가 높은 물질로 알려지게 되면서(Vienna, 1985) 선진국을 중심으로 그 사용을 제한해 나가게 되었다.

따라서 독성이 매우 약하면서(Blake, 1974. Paulet, 1975) 휘발성이 강하고 세척력이 뛰어난 불소화합물인 CFC 또는 HCFC 물질이 개발되어 이를 대체물질로 이용하였으나 대기 오존층을 파괴하는 원인물질로 알려지면서 선진국을 중심으로 연차적으로 이의 사용 금지 협약(Montreal, 1987)에 따라 최근에는 이러한 문제를 보완하는 새로운 대체 세정제를 찾고있으며, 그 대체물질의 한 예로 2-bromopropane(2-BP)과 1-bromopropane(1-BP)등을 들 수 있다.

그러나 이러한 화학물질들은 독성이 충분히 밝혀지지 않아 안전관리를 위한 자료(MSDS) 부족과 사용자의 작업환경관리 및 취급부주의로 인하여 2-BP의 경우 근로자 생식독성 등 건강장해를 일으켜 사회적으로 크게 물의를 일으키게된 사례도 있었다(Kim YH, 1996). 즉, 2-BP의 경우 이를 세정제로 취급한 작업공정에서 여성근로자의 난소기능 부전증과 남성근로자의 정자생성기능 저하증의 직업병이 발생하였으며(Park JS, 1997), 동물실험 결과 생식독성이 매우 강한 물질로 확인되어(Yu 등, 1997; Lim 등, 1997) 노동부에서는 이를 토대로 세계에서 처음으로 2-BP의 작업환경 노출기준을 1 ppm으로 설정(노동부, 1998) 관리하게 되었다.

그러나 이러한 일련의 과정에서 최근에는 2-BP를 세정제로 사용하고 있는 공정에서 그 대체품으로 1-BP가 사용되며 그 소비량이 급증하고 있음이 알려지면서(第70回 日本産業衛生學會, 1997) 1-BP에 대한 유해성 평가의 필요성이 제기되었다.

加藤(1997) 등은 1996년 1-BP를 이용 아스팔트 추출공정 및 기계 부품 탈지세정공정에서 작업환경 측정결과 추출공정에서는 0.2-894.9 ppm, 탈지세정공정에서는 0.1-1364.6 ppm의 1-BP가 측정되었다고 발표하였으며, 작업환경 노출기준이 설정되어 있지 않으며, 독성을 포함한 안전성 평가자료가 부족하여 고농도 폭로시 근로자에 어떠한 건강장해가 발생할지 예측할 수 없어 1-BP의 독성이 조속히 밝혀져야 할 필요성이 있다고 제안했다(加藤圭一 등, 1997).

1-BP는 propyl bromide, 또는 n-propyl bromide등으로 명명되며, 분자식은 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 로 CAS No. 106-94-5, 분자량 122.99의 무색 투명한 액체이며, 프로판올($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)과 브롬(Br_2)을 황산촉매하에, 또는 프로판올($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)과 브로모수소(HBr)를 원료로 하여 합성된다(ECDIN, 1996). 융점은 -110°C , 비점 71°C , 인화점 25°C , 비중 1.3539 ($20/4^\circ\text{C}$), 증기압 110.8 Torr(20°C)로 20°C 에서 약 12 % (120,000 ppm)의 농도를 유지할 수 있는 휘발성이 매우 강한 물질이며, 증기밀도는 4.3(Air=1), 점도 0.49 cp(25°C), 증발잠열 58.8 cal/g, 물에는 난용성으로(0.24 g/100 g물), 표면장력은 25.9 dynes/cm(20°C), 폭발한계 4-7.8 % (v/v), 에탄올, 에테르, 벤젠 등에 잘 녹으며 용제, 세척제, 유기합성제, 의약품 및 농약 합성원료등으로 사용된다(ECDIN, 1996, ALBEMARLE Co, 1996., 日本 化學工業日報社, 1995).

생산량에 있어 EEC는 1979년도 1,500톤(ECDIN, 1996), 일본은 1995년도 50톤(日本 化學工業日報社, 1995)이 생산되었으며 미국의 경우 Alfa Aesar, Johnson Matthey Company를 포함 8개 이상의 회사에서 연간 10만톤정도이며(Chemical Week, 1996) 정확한 총생산량은 밝혀져 있지 않았다. 국내의 생산량과 유통량도 조사하였으나 시약('96년도 500kg 수준)외의 산업용으로는 얼마나 사용되고 있는지를 밝히지 못했다.

1-BP는 작업환경 노출기준이 설정되어 있지 않으며, 자료조사 결과 급성흡입독성(LC_{50})은 $253,000 \text{ mg/m}^3$ (rat, 30 min)으로 피부손상을 일으킬 수 있는 물질이며(Sax, 1968), Irish는 동물실험에서 중추신경계의 억제작용과 간 및 폐에 일부 영향을 미친다고 보고하였다(Irish, 1962). 또한 Clayton(1981, 1982)은 사람에게 있어 신경 억제작용과 마우스를 이용한 흡입폭로 실험에서 간과 폐의 손상을, 눈과 피부에 염증을 일으켰다고 보고하였으며, 복강투여에 의한 급성독성 시험에서 마우스의 경우 LD_{50} 은 2.5 g/Kg, 랫드의 경우 LD_{50} 은 2.9 g/Kg으로 보고하였다(Clayton, 1981-1982).

Tachizawa 등은 랫드를 이용한 1-BP의 대사산물 실험에서 propene, 1,2-epoxypropane, 1,2-propanediol, 그리고 propionic acid가 검출되었다고 보고하였다(Tachizawa, 1982).

竹内康浩 등은 수컷 랫드를 이용 1-BP 1,000 ppm, 8시간/일, 4주 폭로시 말초신경속도가 저하되고, 5-6주후에 행보 장애등 중추신경 및 말초신경 장애가 있음이 예측되어 향후 신경독성을 확인할 계획으로 있다고 하였다(竹内康浩등, 1997)

그러나 1-BP는 생식독성이 강한 2-BP와 화학적으로 유사한 물질이며 문헌조사 결과 급성독성은 일부 확인되었으나 생식기에 미치는 영향을 포함한 흡입독성과 유전독성 등 유해성이 명확히 규명되지 않았으며, 최근 세정제로 점차 확대 사용되어가고 있어 이의 안전성 평가의 필요성이 제기되고 있다.

따라서 1-BP의 흡입으로 인한 인체의 독성을 예측하고, MSDS자료의 보완과 작업환경관리를 위한 노출기준(TLV) 설정등 1-BP의 취급으로 인한 근로자의 건강장해를 예방하기 위해 산업독성연구가 시급히 이루어져야 할 물질로 알려지고 있다.

2. 연구목적

유기용제류는 휘발성이 강하고 유기물질과의 친화력과 용해력이 강하여 용제, 세척제 등으로 널리 사용되고 있다. 그러나 이의 특성으로 인하여 화재나 폭발등 안전사고의 원인이 되기도 하고, 물질자체의 독성이나 유해성으로 인하여 사람에 대한 건강장해등 인적 손실을 크게 유발시키는 경우도 있다.

근래에는 이러한 문제점들을 감안 독성이 대체로 약하고 난연성이며, 비점이 낮아 건조가 빠르고 유기물질 용해력 및 세척력이 뛰어난 것으로 밝혀진 할로젠화합물질의 TCE와 CFC등이 세정제, 냉매로 많이 사용되어 왔다.

그러나 최근에는 대기 오존층 파괴 또는 지구 온난화 원인물질들로 알려지면서 선진국을 중심으로 이러한 물질들의 생산 중단(1995년)과 사용제한 내지는 사용량을 축소해감에 따라 새로운 대체물질로 전환되고 있으며 본 연구에서는 최근 이러한 대체물질의 하나로 알려진 1-BP를 시험물질로하여 rat를 이용 전신폭로에 의한 흡입독성을 중심으로 산업독성을 연구하고자 하였다.

시험물질인 1-BP는 생식독성이 강한 것으로 알려져 있는 2-BP와 화학적으로 유사물질이며, 급성독성은 일부 확인되었으나 생식독성과 흡입독성 등 생체에 미치는 영향이 명확히 규명되지 않은 물질로서, 최근(1996년) 세정제로 많이 사용되어오던 신나, CFC, TCE, 2-BP의 대체물질로하여 점차 사용이 확대되고 있어, 본 연구에서는 유해성 평가의 일환으로 실험동물인 Rat를 이용 8주간 전신폭로에 의한 흡입독성을 중심으로 유전독성과 세포성 면역에 미치는 영향, 대사효소의 활성도 변화, 후각에 의한 신경행동학적 영향 등을 연구하고, 이를 통한 MSDS자료의 확보와 이의 취급으로 인한 인체의 독성 예측 및 작업환경 노출기준(TLV) 설정을 위한 기초자료를 제공하는 등 1-BP의 산업독성을 규명하여 근로자의 건강장해를 예방하는데 그 목적이 있다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물

시험물질인 1-Bromopropane(1-BP)은 일본 純正化學株式會社에서 구입한 시약용 1급(Lot No. 7B2212)을 Gas화하여 사용하였으며 대조물질은 Hepa filter를 통과시켜 정화된 청정 공기를 사용하였다.

실험동물은 암, 수 각각 10주령의 특정병원체 부재동물 (Specific Pathogen Free, SPF) Sprague-Dawley(SD) Rat를 대한동물실험센터에서 분양 받아 barrier system의 동물실험실에서 1주간 순화시킨 후 건강하고 발육 양호한 동물을 사용하였다. 군분리시 실험동물의 체중은 급성흡입독성의 경우 수컷은 233.74 ± 32.12 g, 암컷은 186.26 ± 6.90 g이었으며, 반복투여 흡입실험의 경우 수컷은 267.20 ± 6.16 g, 암컷은 199.29 ± 3.80 g이었다.

2. 동물관리 및 사육환경

순화 후 체중을 지표로 하여 폭로군 별 체중 편차가 최소화 되도록 실험 군을 분리하고, 1대조군 3폭로군(급성의 경우 4폭로군)으로 분리한 후 4대의 흡입챔버(inhalation chamber)내 5연식 금망케이지를 사용하여 군별, 동물별로 각각 개별 수용하고 정화된 청정공기(분진농도 Class 10,000이하)를 이용 온도 23 ± 2 °C, 상대습도 40-70 %, 환기회수 11-15회/시간, 압력 5-15 mmAq(음압), 조명 150 - 300 Lux로 12시간(오전9시-오후9시)으로 한 barrier system의 사육환경에서 실험하였으며, 사료는 실험동물용 멸균사료(제일제당주식회사)를, 음수는 멸균 정제수를 자동급수로 하여 자유로이 섭취토록 하였다.

3. 시험물질 폭로방법

시험물질의 폭로는 photo. 1과 같이 용적 1 m³의 흡입챔버(Model No. SIS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)와 유기용제 흡입시험시설(Fig. 14)을 이용 전신평로에 의한 경기도(經氣道) 투여로 하였다.

시험 군별 폭로농도는 문헌조사 및 예비실험을 통하여 급성흡입독성시험 농도를 설정하고, 이의 시험 결과를 통하여 반복투여흡입독성을 위한 농도를 설정하였다.

시험물질의 폭로방법은 gas generator(G.C)(Model No. VG-4R, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 시험물질을 기화시킨 후 일정량을 청정공기와 혼합하여 설정농도로 조절한 후 흡입챔버내로 공급 실험동물에 전신 폭로 시켰다.

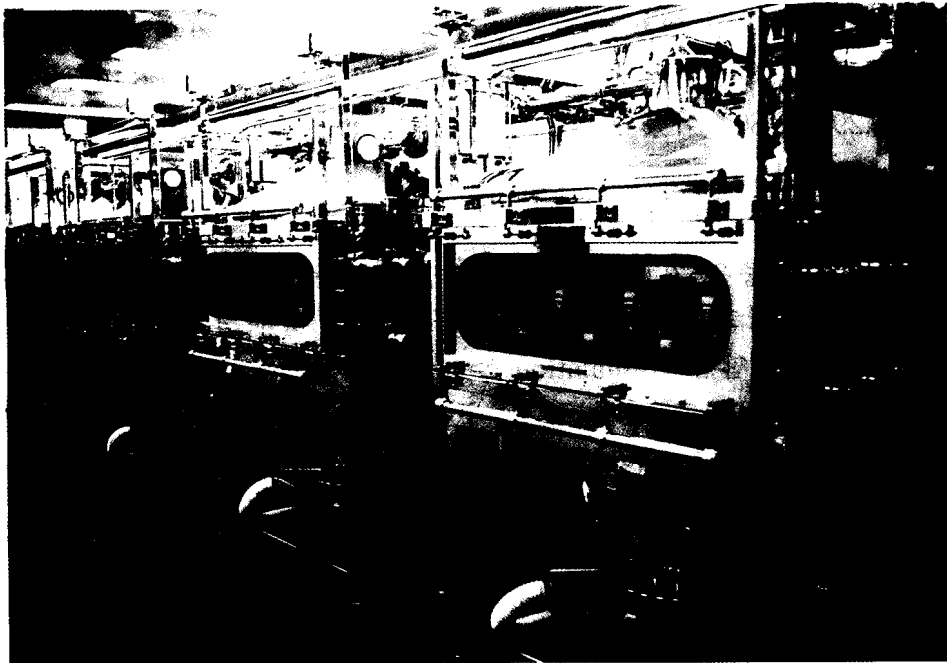


Photo. 1. Inhalating exposure chamber

4. 흡입챔버내 환경 Monitoring

시험물질 폭로 중 각 군별 흡입챔버내의 환경조건들을 monitoring 하였다. 온도, 습도, 압력, 환기량은 챔버내 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 monitoring하였으며 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 °C
Oven temp. : 100 °C
Inj. temp. : 150 °C
Injection Volume: Gas Sample 1 mL

Monitoring을 위한 G.C의 calibration은 표준 gas를 조제하여 사용하였으며, 그 방법은 air pump(IWAKI Co., LTD. Model:APN-110KV-1)와 gas meter (Model:DC-2A., SINAGAW Co.)를 이용 시험농도별 깨끗한 공기 7리터를 10리터용 teflon bag에 정확히 충전 시킨 후 1-BP 표준시약 (Lot No. 7B2212., 純正化學株式會社)을 마이크로실린지로 농도별로 각각 일정량을 정확히 teflon bag에 주입시켜 충분히 기화시킨 후 이를 표준가스로 하여 G.C로 calibration하였으며 standard calibration curve는 Fig. 1과 같다.

이때 standard calibration curve에서 농도와 G.C의 detector area와의 상관관계는 $Y=31.608X + 192$ 상관계수(r^2)는 1.00이었다.

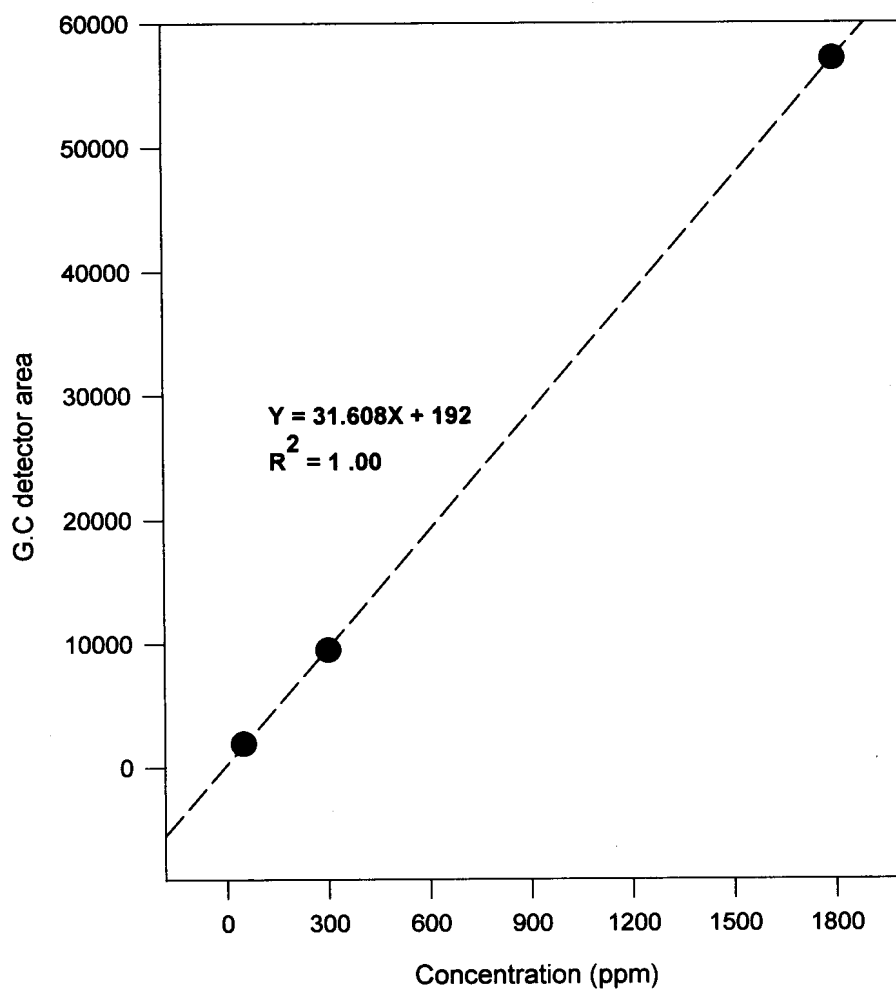


Fig. 1. Standard calibration curve of 1-bromopropane

5. 시험방법

1) 유전독성

(1) 미생물 복귀돌연변이 시험

미생물을 이용한 복귀돌연변이시험은 OECD 가이드라인(1984)과 Maron & Ames (1983)의 방법, 그리고 日本 労働省의 安衛法에 있는 변이원성시험 가이드라인 (1991)을 활용하였으며, 시험은 pre-incubation법 (37℃, 20분)으로 실시하였다. 사용 균주는 살모넬라 균주 (*Salmonella typhimurium*) TA98, 100, 1535, 1537 및 대장균 (*E. coli*) WP2uvrA로 히스티딘 및 트립토판 요구성 균주를 이용하였다.

시험의 절차는 살모넬라 혹은 대장균과 변이원성을 시험하고자 하는 화학물질을 접촉시켜 pre-incubation 시킨 다음 히스티딘 혹은 트립토판을 넣지 않은 한천배지 플레이트에서 일정시간 배양하여 플레이트위에서 증식한 균 콜로니수를 헤아림으로써 실시하였다. 변이원성의 강도는 출현하는 콜로니의 수로 판정하였다. 화학물질에 따라서는 그 자체로 DNA와 반응하여 변이원성을 나타내는 것도 있으나 많은 화학물질은 생체 내에서 대사 활성화된 후에 DNA와 반응하여 변이원성을 나타내는 것도 있으므로 시험관내에서 대사활성화를 주기 위해 S9 mix를 넣은 대사활성화법을 병행하여 실시하였다.

대사활성화 효소의 제조 및 조정을 위해 S9은 7주령의 수컷 SD Rat에 Aroclor 1254를 복강내 주사하여 유도된 대사활성화 효소를 간에서 조제하였다.

S9 mix는 4 mM의 NADPH, 4 mM의 NADH, 5 mM의 glucose-6-phosphate, 8 mM의 $MgCl_2$, 33 mM의 KCl, 100 mM의 sodium phosphate buffer (pH 7.4)와 10% S9을 포함시켜 사용하였으며, 전 배양의 조건 oxioid nutrient broth No. 2로 만든 배양액 15ml 에 30 μ l의 균액을 접종하여 37 $^{\circ}C$ 의 진탕배양기에서 180회/분의 진탕 속도로서 10시간 선회 배양하였다. 배양용기는 50 ml의 삼각플라스크에 종이 마개를 하여 진탕 배양하였다.

양성 및 음성대조물질의 선택은 sodium azide, 2-aminoanthracene, 9-aminoacridine, 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide이었다. 음성대조물질을 시험물질의 용해도 조사에서 결정된 용매로 기존 문헌 등을 통해 복귀돌연변이를 일으키지 않는다고 알려진 용매를 선택하며, 음성대조물질은 사용하는 용매를 사용하였으며, 결과의 해석은 시험물질의 농도증가와 함께 복귀돌연변이 콜로니수가 증가하고 또 음성대조물질의 결과의 2배이상으로 증가하고 재현성이 있을 때 양성으로 판정하고 결과 해석을 위한 통계학적 수법은 이용하지 않았다.

(2) 소핵시험

시험에 사용한 동물은 본 연구의 반복투여 흡입독성시험에서 사용한 동물을 이용하였다. 시험물질의 흡입폭로가 끝난 동물을 dry ice로 질식시켜 복대동맥에서 혈액을 채취한 후 대퇴골에 혈액이 묻지 않도록 절취하였다. 골수는 fetal bovine serum(Gibco)을 사용하여 대퇴골에서 추출하여 원심관에 수집한 후, 1000 rpm에서 5분간 원심시켜 상등액을 버리고 소량의 신선한 혈청으로 세포를 현탁시켰다. 세포현탁액을 유리 슬라이드에 도말하여 실온에서 건조시킨 후 methanol로 5분간씩 고정시키고, 고정된 표본에 acridine orange액(40 μ g/ml, Sigma Lot 11H3650)을 점적하여 coverglass를 덮은 후 형광염색 하였다.

표본의 관찰은 맹검법(blind method)으로 하되 400배이상의 배율에서 형광현미경(NIKON OPTIPHOT-2)을 이용하였으며, 형광 염색된 표본에서 도말상태가 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 용매 대조군에 대한 시험물질 투여군의 소핵 출현빈도를 Kastenbaum 등의 방법을 이용하여 유의차 검정을 하였다.

2) 급성흡입독성

실험동물은 대조군과 폭로군으로 구분하고, 폭로군은 시험물질의 폭로농도별 4단계로 암, 수 각 5마리를 한군으로하여 대조군을 포함 5단계, 총 50마리를 사용하였다.

시험 군별 폭로농도는 문헌조사 및 예비실험을 통하여 급성흡입독성시험 농도를 설정하여 Table 1과 같이 시험군을 구성하였다.

시험물질 투여기간은 4시간 1회로 하였으며, 투여 기간 중 챔버내 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.

또한 관찰기간 내 사망 동물과 생존 동물의 수를 이용 용량반응(Dose-Response)프로그램에 의한 과반수치사농도 LC₅₀(Lethal concentration of 50 percent kill)을 산출하였다.

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 organic solvent

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N	Animal No.
1-Bromopropane	Group 0 (Control)	0	M	5	1001-1005
			F	5	2001-2005
	Group 1	11,000	M	5	1101-1105
			F	5	2101-2105
	Group 2	13,000	M	5	1201-1205
			F	5	2201-2205
	Group 3	15,000	M	5	1301-1305
			F	5	2301-2305
	Group 4	17,000	M	5	1401-1405
			F	5	2401-2405

M; Male, F; Female, N; Number

3) 반복투여 흡입독성

실험동물은 Table 2와 같이 암, 수 각 10마리를 한 군으로, 대조군과 50, 300, 1,800 ppm의 폭로군으로 구분하고, 시험물질 폭로군은 1일 6시간, 주 5일, 8주간 반복투여 후 전 실험동물에 대해 다음과 같이 임상검사 및 병리학적검사를 실시하였다.

Table 2. Experimental design on the study of 8 Weeks inhalation toxicity of organic solvent

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N	Animal No.
1-Bromopropane	Group 0 (Control)	0	M	10	1001-1010
			F	10	2001-2010
	Group 1 (Low)	50	M	10	1101-1110
			F	10	2101-2110
	Group 2 (Medium)	300	M	10	1201-1210
			F	10	2201-2210
	Group 3 (High)	1800	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, 일반증상등에 대해 관찰 하였다.

(2) 체중측정

동물도입과 순화 종료후 군분리시 체중을 측정하고, 폭로기간 중에는 3일 또는 4일에 1회이상 모든 동물에 대해 체중을 측정했다.

(3) 사료섭취량 측정

시험물질 폭로기간 중 3일 또는 4일에 1회이상 모든 동물에 대해 개별적 사료섭취량을 측정했다.

(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., leucocytes등을 검사하였다.

(5) 병리학적검사

가. 부검소견

시험물질 폭로 종료 후 대조군과 폭로군의 모든 동물(암, 수 각 40마리)에 대해 드라이아이스를 이용 질식시켜 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, brain등의 장기조직에 대해 각각의 중량을 측정하고 이를 군별로 평균한 후 대조군을 기준 하여 비교 분석하였다.

다. 혈액 및 혈액 생화학적 검사

실험동물에 대해 시험물질 폭로 종료 하루전 절식시켰으며, 부검시 복대동맥에서 혈액을 채취하여 백혈구 (white blood cell, WBC), 적혈구 (red blood cell, RBC), 헤모글로빈 (hemoglobin), 헤마토크리트 (hematocrit), 평균적혈구용적 (mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소량 (mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 적혈구입자 분포폭 (red cell volume distribution width, RDW), 혈소판 (platelet), 평균혈소판용적 (mean platelet volume, MPV) 등을 혈구계수기 (Sysmex F-820)를 이용하여 측정하고, 아스파테이트아미노트랜스퍼라제 (aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노트랜스퍼라제 (alanine aminotransferase, ALT), 알카린포스파타제 (alkaline phosphatase, ALP), 글루코즈 (glucose), 요소질소 (blood urea nitrogen, BUN), 단백질 (protein), 콜레스테롤 (cholesterol), 크리아티닌 (creatinine), 총빌리루빈 (total bilirubin) 등을 혈액생화학분석기(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 파라핀(paraffin)에 포매하고 헤마톡시린과 에오신 (Hematoxylin and Eosin) 및 파스-헤마톡시린(PAS-hematoxyline) 염색을 하여 광학현미경에 의한 병리조직학적 검사를 하였다.

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

4) Cytochrome P-450(P-450) 의존성 촉매효소의 활성도 변화

(1) 간 microsomes 분획의 분리

시험물질 폭로 후, 드라이아이스로 질식시켜 부검하고 간을 절제하여 0.9% sodium chloride 용액으로 혈액을 씻어낸 후, 응고된 혈액 및 지방질을 제거한 다음 0.25 M sucrose 용액으로 균질화 한다. 다시 차등원심분리(12,000 xg에서 40분, 105,000 xg에서 60분)하여 0.15 M KCl로 씻어낸 후 침전물을 0.25 M sucrose로 resuspension 하여 (Park과 Kim, 1984) 단백질 정량과 P-450 dependent monooxygenase 활성도 측정 등, 각종 실험에 사용하였다. 실험온도는 0-4℃ 수준에서 수행하였으며, 분리된 microsomal 단백질의 변성을 방지하기 위하여 - 80℃에서 보관하였다.

(2) 간장의 microsomal 단백질, P-450 및 b₅ 정량

Microsomal 단백질의 농도는 bovine serum albumin(BSA)를 표준물질로 하여 Lowry 등(1951)의 방법으로 정량 하였다. P-450의 함량은 Omura와 Sato 방법 (Omura와 Sato, 1964)에 따라서 일산화탄소를 microsomes에 bubbling 시킨 후 450 nm와 490 nm에서 흡광도 차이를 측정하여 몰흡광계수 $91 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 로부터 함량을 결정하였다. Cytochrome b₅(b₅)정량은 Werringloer와 Estabrook(1975)의 방법에 의해 시료에 30 mM NADH($5 \mu\text{l}$)를 첨가하여 환원시킨 후, 426 nm와 409 nm에서의 흡광도 차이로부터 몰흡광계수 $185 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 을 이용하여 함량을 결정하였다

(3) Ethoxyresorufin-O-deethylase(EROD)와

Pentoxyresorufin-O-dealkylase(PROD)의 활성도 측정

EROD와 PROD의 활성도는 Klotz 등의 방법(1984)에 따라서 기질의 종류를 달리하여, EROD는 ethoxyresorufin을 PROD는 pentoxyresorufin을 각각 기질로 사용하여 측정하였다. 반응 혼합물은 microsomes (3 mg/ml) 100 μ l과 0.1 M tris-HCl (pH 7.4) 705 μ l, 100 μ M ethoxyresorufin 20 μ l (PROD의 경우는 2 mM pentoxyresorufin 20 μ l), 100 mM $MgCl_2$, 2.0 M KCl, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) (40 U/ml), 60 mM glucose-6-phosphate(G-6-P) 및 NADP를 각각 25 μ l 씩 혼합한 후, 10 mM NADPH 50 μ l를 첨가하여 최종부피를 1 ml로 하여 진탕 혼합하였다. 그리고 37°C에서 10 분간 항온반응 시킨 후 2.5 ml 메탄올을 첨가하고 700 xg에서 5 분간 원심분리 하였다. 그 후 상층액을 취하여 575 nm에서 흡광도를 측정하여 몰흡광계수 40 mM⁻¹Cm⁻¹를 이용하여 정량화 하였다.

(4) p-Nitrophenol hydroxylase(pNPH)의 활성도 측정

pNPH의 활성도는 Koop(1986)방법에 의해 p-nitrophenol이 간장의 microsomes에 의해서 생성되는 4-nitrocatechol 양을 측정하여 상대적인 효소의 활성도를 측정하였다. 반응 혼합물은 microsomes (3 mg/ml) 50 μ l와 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4) 850 μ l, 1 mM NADPH, 100 μ M p-nitrophenol 100 μ l를 혼합하여 37°C 에서 30 분간 항온 반응한 후, 0.6 N perchloric acid 0.5 ml 를 첨가하여 진탕 혼합하고 원심분리 (3,000 rpm에서 10분 동안) 하였다. 상층액을 취하여 10 N NaOH 100 μ l를 넣고 실온에서 10 분간 반응시킨 후 512 nm에서 흡광도를 측정하여 몰흡광계수를 이용하여 효소의 활성도를 측정하였다.

5) 세포성 면역계에 미치는 영향

1-BP에 폭로된 실험동물의 세포성 면역계에 미치는 영향을 검토하기 위해 CD4, CD8, NK등을 시험했다.

항체의 결합은 레이저광선에 의해 격렬광을 발생하는 형광색소 fluorescein Isothiocyanate(FITC)에 CD4(clone;OX-35)항체를 결합시키고, phycoerythrin(PE)에는 CD8(clone;OX-8)항체와, NKR-PIA(clone;10/78)를 결합시킨 후 15분간 반응시켰다. 반응된 혈액은 적혈구 용혈제인 lysing solution(Becton Dickinson, SanJose California, USA)을 이용하여 적혈구만을 선택적으로 용혈 시키고, 용혈 후에 남은 백혈구는 phosphate buffered saline(PBS)를 이용하여 세정하였다. 세정된 백혈구는 flow cytometer(FACScan, Coulter)에 의해 two-color 해석을 실시했다.

또한 class II Major histocompatibility complex(MHC)를 인식하는 CD4+T cell과 class I 을 인식하는 CD8⁺ T cell 및 항종양 활성이나 항체 생산계에 대해 조절작용을 가지는 natural killer(NK) cell의 임파구 전체에 대한 백분율(%)을 구했으며, SPSS에 의해 paired-sample t test를 이용하여 통계분석 하였다.

6) 후각(嗅覺)에 의한 신경행동학적 영향

- 이성(異性)의 기호성(嗜好性)을 중심으로

1-BP의 흡입시 실험동물의 후각(嗅覺)을 통한 암, 수 상호 이성(異性)의 노냄새 기호성(嗜好性)을 통한 신경행동학적 영향을 연구하였다.

실험장치는 Appendix 18과 같이 무색, 무취의 한 면이 개방된 투명용 플라스틱케이지 2개(가로 8×세로 10×길이17 cm)에, 금속망을 이용한 냄새용 탈지면을 넣을 소형상자(7×8×5 cm) 2개를 만들어 플라스틱 케이지에 각각 넣은 후 이를 다시 동물 행동관찰용의 투명한 플라스틱의 큰상자(28×40×18 cm)에 넣고 이를 1set의 신경행동학적 검사용 장치로 하여 5set를 제작하였다. 이를 이용 금속망 상자속에 시험물질에 폭로된

이성(異性)의 뇨를 묻힌 탈지면을 넣고, 또다른 냄새상자에는 대조용 탈지면만 넣어 비교군으로 하였으며, 뇨는 수컷의 영향 관찰시 암컷의 뇨를 사용하고, 암컷의 경우 수컷의 뇨를 사용하였다.

시험은 Appendix 18과 같이 신경행동학적 검사용 박스에 대조군과 1-BP폭로군의 동물을 넣어 모든 동물의 각각에 대해 5분동안 이성의 뇨가 묻은 상자와 대조용 상자에 머무르는 시간을 측정 비교하여 1-BP에 폭로된(반복투여흡입독성 시험에서 사용된 동물로서 7-8주간 시험물질에 폭로된 동물을 이용) 실험동물이 이성(異性)의 뇨(尿) 냄새 판별능력 및 기호성을 시험농도군별 모든 동물에 대해 일일 1회씩 6일간 반복 측정하였다.

6. 통계처리

소핵시험에서는 용매 대조군에 대한 시험물질 폭로군의 소핵 출현빈도를 Kastenbaum 등의 방법을 이용하여 유의차 검정을 하였으며, 동물의 체중, 사료섭취량, 장기별 무게, 혈액검사, 뇨검사 등은 two-way ANOVA and Duncan's multiple test 를 이용하여 폭로군을 대조군과 비교하고, 세포성 면역계에 미치는 영향에서는 SPSS에 의해 Paired-Sample t test를 이용하여 분석하였으며, 예비검정에서는 5%($p<0.05$)의 신뢰한계로 검정하고, 최종검정에서는 1%($p<0.01$), 0.1%($p<0.001$)의 신뢰한계로서 대조군과 폭로군의 유의성을 확인하였다.

III. 실험결과

1. 유전독성

1) 미생물 복귀돌연변이 시험

1-BP에 대해 미생물을 이용한 미생물 복귀돌연변이시험을 위해 농도 결정시험에서는 5,000, 1,000, 500, 100 및 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 의 농도단계로, 본 시험에서는 5,000, 2,500, 1,250, 625 및 313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 의 5단계 농도로 실시하였다. 음성 대조군에서의 미생물 복귀돌연변이의 수와 1-BP를 처리한 후 생성된 복귀돌연변이의 수를 비교한 결과, Table 3과 같이 1-BP는 살모넬라균주 4종 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) 및 대장균 1종 (WP2uvrA) 모두에서 음성의 결과를 나타내었다.

2) 소핵시험

Rat를 이용하여 8주간 반복흡입 폭로시킨 후 골수세포에서의 소핵유발을 관찰한 결과는 Table 4와 같다.

대조군의 다염성 적혈구중 소핵을 갖는 적혈구의 출현빈도는 0.26 ± 0.13 이었으며, 시험물질 폭로군의 경우, 50 ppm군에서 0.19 ± 0.08 , 300 ppm군에서는 0.32 ± 0.16 , 그리고 최고농도인 1,800 ppm군에서는 0.25 ± 0.15 로, 대조군의 빈도수와 비교하였을 때 각 폭로군에서의 소핵유발 빈도는 증가하지 않아 소핵시험의 결과도 음성으로 판정되었다.

Table 3. 1-Bromopropane 의 미생물 복귀돌연변이 시험결과

대사활성효소의 유무		농도 (μ g/plate)	복귀돌연변이수 (colony수/plate)				
			염기치환형			Frameshift형	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
S9 Mix (-)		용매대조	176,159,197, 166 (175)	11, 12, 13, 13 (12)	31, 49, 51, 48 (45)	45, 41, 29, 35 (38)	16, 13, 11, 16 (14)
		313	177, 179 (178)	8, 9 (9)	55, 39 (47)	32, 36 (34)	12, 12 (12)
		625	153, 187 (170)	10, 8 (9)	29, 40 (35)	34, 33 (34)	12, 12 (12)
		1250	165, 177 (171)	11, 9 (10)	32, 41 (37)	46, 31 (39)	5, 15 (10)
		2500	96, 84 (90)	5, 2 (4)	42, 43 (43)	27, 23 (25)	12, 8 (10)
		5000	41, 49 (45)	4, 12 (8)	26, 28 (27)	16, 8 (12)	3, 9 (6)
S9 Mix (-)		용매대조	210,280,199, 217 (227)	13, 21, 11, 8 (13)	44, 44, 50, 55 (43)	41, 56, 42, 44 (46)	7, 14, 8, 11 (10)
		313	252, 261 (257)	16, 17 (17)	61, 64 (63)	56, 60 (58)	9, 5 (7)
		625	228, 241 (235)	17, 12 (15)	53, 70 (62)	42, 53 (48)	5, 11 (8)
		1250	246, 231 (239)	16, 14 (15)	64, 72 (68)	46, 56 (51)	8, 11 (10)
		2500	146, 192 (169)	12, 10 (11)	83, 74 (79)	60, 33 (47)	6, 8 (7)
		5000	82, - (82)	16, 8 (12)	85, 74 (80)	13, 25 (19)	6, 8 (7)
양 성 대 조	S9 mix를 필요로 하지 않는 경우	명 칭	AF-2	S. azide	AF-2	AF-2	9AA
		농도(μ g/pl)	0.01	0.5	0.01	0.1	80
		colony수/pla	344, 351 373, 400 (367)	282, 311 291, 304 (297)	134, 162 158, 171 (156)	308, 268 220, 344 (285)	136, 120 121, 129 (127)
	S9 mix를 필요로 하는 경우	명 칭	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA
		농도(μ g/pl)	1.0	2.0	10.0	0.5	2.0
		colony수/pla	676, 701 712, 753 (711)	147, 110 133, 156 (137)	380, 364 371, 358 (368)	336, 300 319, 341 (324)	132, 152 172, 148 (151)

- 비고: 1. 균의 생육저해가 확인되는 경우는 해당 수치에 *를 표시
 2. ()내에는 각 plate의 colony수의 평균치를 기입

Table 4. Frequencies of micronucleus induced by 1-bromopropane

Sex	Group 0 (control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Male	0.39	0.19	0.19	0.36
	0.10	0.29	0.49	0.39
	0.20	0.09	0.74	0.39
	0.50	0.10	0.37	0.10
	0.29	0.19	0.50	0.30
	0.39	0.19	0.39	0.29
	0.19	0.39	0.20	0.40
	0.10	0.26	0.40	0.39
	0.29	0.10	0.50	0.30
	0.38	0.29	0.28	0.58
mean $\pm$ SD	0.28 $\pm$ 0.13	0.21 $\pm$ 0.10	0.41 $\pm$ 0.16	0.35 $\pm$ 0.12
Female	0.19	0.10	0.30	0.00
	0.30	0.20	0.40	0.10
	0.30	0.20	0.10	0.10
	0.40	0.18	0.19	0.10
	0.19	0.28	0.18	0.20
	0.41	0.10	0.40	0.18
	0.20	0.20	0.19	0.39
	0.10	0.23	0.20	0.10
	0.10	0.20	0.10	0.29
	0.10	0.10	0.19	0.10
mean $\pm$ SD	0.23 $\pm$ 0.12	0.18 $\pm$ 0.06	0.23 $\pm$ 0.11	0.16 $\pm$ 0.11
Total	0.26 $\pm$ 0.13	0.19 $\pm$ 0.08	0.32 $\pm$ 0.16	0.25 $\pm$ 0.15

2. 급성 흡입 독성

1) 흡입 챔버내 환경

시험물질 폭로기간(4시간) 및 관찰기간(14일) 중 챔버내 환경측정 결과를 평균한 결과 온도 22.51 - 23.28 ℃, 상대습도 43.79 - 65.32 %이었으며, 폭로기간 중 흡입챔버내 압력은 음압 9.23 - 10.15 mmAq, 환기량 196.7 - 201.0 l/min(시간당 평균 약 12회)으로 측정되어 독성시험 가이드라인의 환경조건에 각각 부합하였다.

2) 시험물질 폭로농도 monitoring

폭로 중 챔버별 시험물질의 농도를 측정한 결과 Table 5와 같았으며, 설정치에 근접한(± 3.45 %이내) 범위로 나타났다. 폭로시간 별 농도변화는 Fig. 2와같이 폭로시작 30분 경부터 농도가 안정화(설정농도의 95 %수준)되고, 폭로(4시간) 종료 30분 후 5 %이하로 제거되었으며 평균농도를 시작 45분후부터 폭로 종료시간까지의 농도로 계산되었으며 이의 시간별 측정자료를 Appendix 1에 첨부하였다.

Table 5. Concentration of 1-bromopropane by exposure groups

Groups	Unit: ppm			
	Concentration			
	Establishment	Upper	Lower	Mean $\pm$ SD
Group 1	11,000	11147.51	10392.50	10909 $\pm$ 186.0
Group 2	13,000	13221.19	12885.45	13013 $\pm$ 104.2
Group 3	15,000	15565.65	14498.29	15064 $\pm$ 336.0
Group 4	17,000	17704.94	16297.15	17806 $\pm$ 587.1

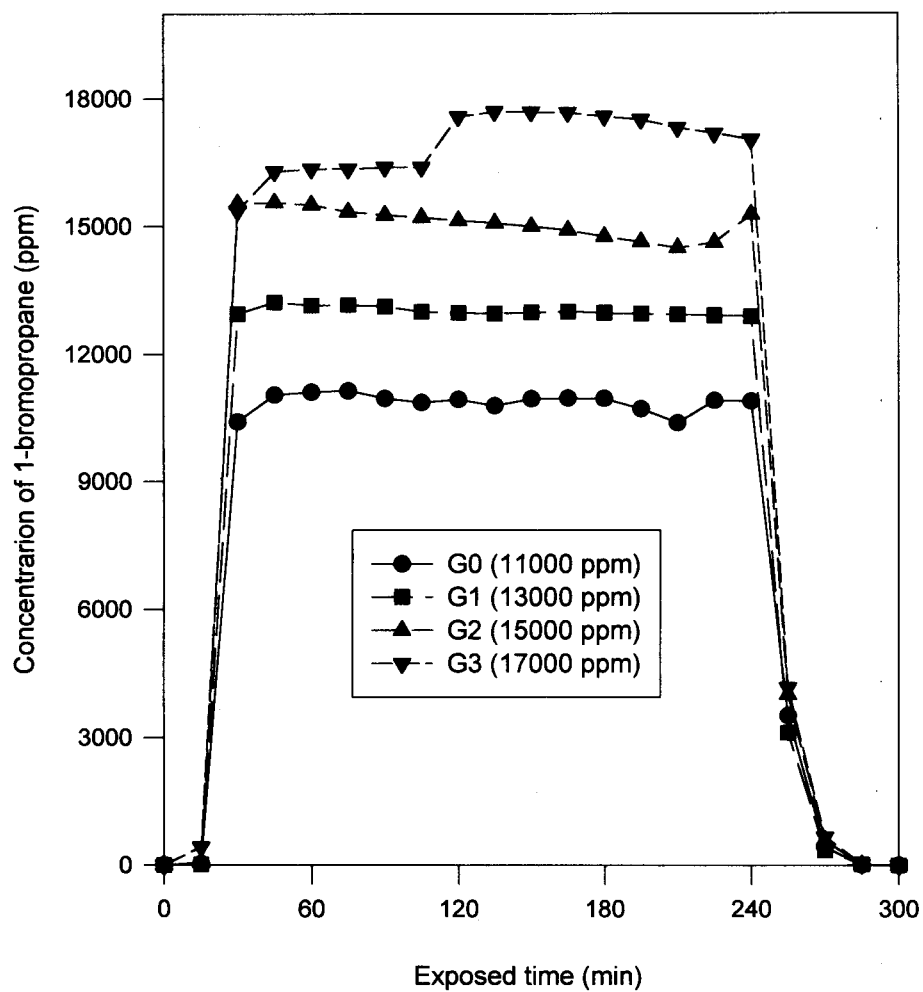


Fig. 2. Variation of the concentration in inhalation chamber during the exposed time

3) 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로시 실험동물은 1시간 이내에 대부분 활동성 저하(activity decreased), 운동실조(ataxia)현상을 보였다. 폭로시간의 경과(1군은 45분, 2군 35분, 3군 25분, 4군 25분 후)에 따라 눈에서 유류현상(lacrimation)을 보였으며, 그 후(2군 1.5시간, 3군 1시간, 4군 50분 경과 후) 운동량이 없고 충격음(Chamber 두드림)이나 큰소리(100 phon이상)에 무반응 현상을 나타내었다. 시험물질 폭로후 1군은 모두 생존하였으나, 2군은 12시간 경과 후 암컷 1례가 폐사, 3군은 12시간이내 암컷 4례, 수컷 2례가, 4군은 폭로 3시간이내 수컷4례, 암컷 3례가 폐사하고 12시간 경과 후 나머지 동물도 폐사(100 %)하였으며, 생존동물은 24시간 경과후 운동성을 원상태로 회복하였다.

생존동물은 14일 관찰기간동안 사망례가 없었으며, 운동을 회복하여 대조군을 기준으로 특이한 임상적 증상은 관찰되지 않았다.

4) 병리학적 검사

관찰기간 경과 후(사망동물은 사망시) 생존동물에 대해 dry ice로 질식시켜 부검하고 병리학적 검사를 하였다. 육안적 관찰에서 각 장기별 특이적 이상증상은 관찰되지 않았다.

광학현미경에 의한 병리조직학적 검사결과 간의 경우 일부 미세한 공포(vacuole)현상이 관찰되었으나 농도의존성이 없어 시험물질에 의한 영향으로 판단되지 않았으며, 기타 장기에는 대조군과 비교하여 특이한 병변은 없었다.

5) 과반수치사농도

(Lethal concentration of 50 percent kill : LC₅₀)

급성흡입독성 시험결과 각 군별 폭로농도별 실험동물의 생사(生死) 결과를 Table 6에 나타내었다.

이를 용량반응(Dose-Response)프로그램을 이용 Litchfield Wilcoxon method에 의한 통계처리 결과 Fig. 3과 같이 나타났으며 1-BP에 의한 SD Rat의 과반수치사농도(4시간) LC₅₀은 14,374 ppm(95 % 신뢰한계; 13,624 - 15,596 ppm)으로 산출 되었다. 농도별 사망률을 기준으로 한 1 %이하의 최저치사농도(Lowest Published Lethal Concentration, LCLo)는 11,833 ppm이하 (신뢰한계 95 %; 7,829 - 13,033 ppm이하), 99 %이상의 치사농도(Lethal Concentration 100 percent Kill, LC₁₀₀)는 18,186 ppm이상(신뢰한계 95 %; 16,616 - 26,632 ppm이상)으로 산출되었다.

Table 6. Estimation of mouse lethal concentration of 1-bromopropane

Exposure groups	Concentration (Mean ± SD)	No. of animal		No. of death			Total mortality(%)
		male	female	male	female	(total)	
Control	-	5	5	0	0	0	0
Group 1	10909 ± 186.0	5	5	0	0	0	0
Group 2	13013 ± 104.2	5	5	0	1	(1)	10
Group 3	15064 ± 336.0	5	5	2	4	(6)	60
Group 4	17806 ± 587.1	5	5	5	5	(10)	100

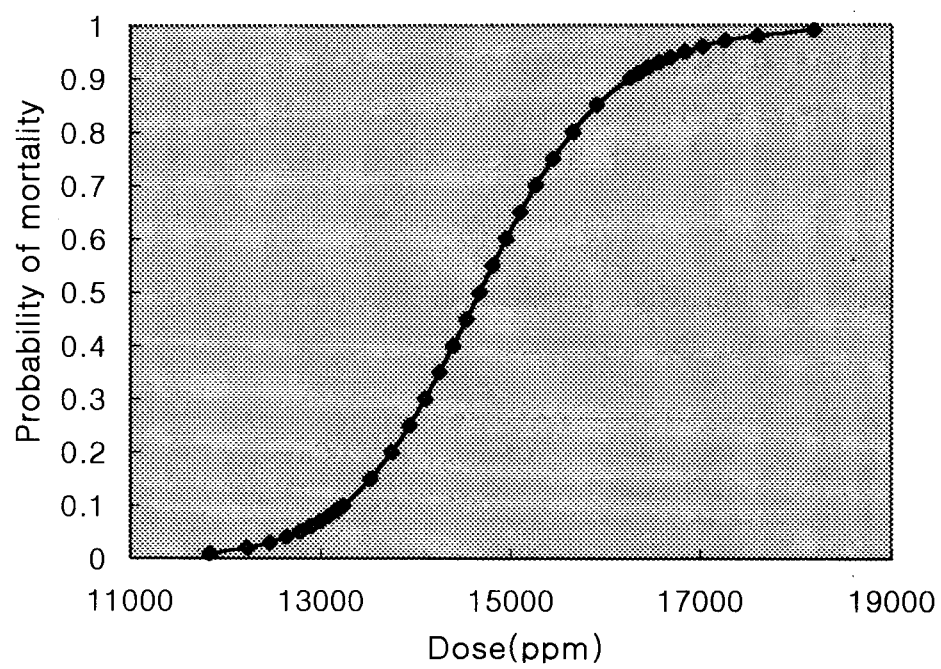


Fig 3. Dose-mortality Curve for 1-Bromopropane

3. 반복투여 흡입독성

1) 흡입챔버내 환경

8주간 반복 투여기간 중 각 군의 흡입챔버내 온도, 상대습도, 압력, 환기량의 일일 평균치는 Appendix 2, 3과 같이 측정되었으며, 이를 총 평균한 결과를 Table 7에 나타내었다.

챔버내 환기량은 196.7-201.0 ℓ/min으로 흡입챔버내 용량이 1,000 ℓ (1 m³)이므로 시간당 환기 횟수는 11.80 - 12.06회로 온도, 습도, 압력 등을 포함하여 각각 설정된 환경조건 범위 내에 부합하였다.

Table 7. Environmental condition in inhalation chamber during the experiment

Items	Chamber 0 (Control)	Chamber 1 (50 ppm)	Chamber 2 (300 ppm)	Chamber 3 (1800 ppm)
T(℃)	22.92 ± 1.23	22.51 ± 1.21	22.83 ± 1.32	23.28 ± 1.28
RH(%)	45.52 ± 6.46	44.83 ± 6.52	44.78 ± 6.13	43.79 ± 6.16
P(mmH ₂ O)	-9.23 ± 0.22	-9.90 ± 0.21	-9.71 ± 0.34	-10.15 ± 0.93
R(l/min)	199.7 ± 1.17	201.0 ± 1.17	196.7 ± 1.33	199.7 ± 1.50

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

All data values are expressed as total mean(for 8 weeks) ± SD.

2) 시험물질 폭로농도 monitoring

폭로 중 각 투여군의 흡입챔버내 시험물질 농도를 일일 평균치와 폭로기간중 총 평균 농도 변화를 Appendix 4와 Fig. 4에 나타내었으며, 8주간 폭로농도의 최고치와 최저치 및 총평균을 Table 8에 표시하였다. 측정된 결과는 설정치의 $\pm 0.5\%$ 이내의 범위에서 시험물질이 실험동물에 투여되었음을 나타내었다.

Table 8. Concentration of 1-bromopropane by exposure groups

Groups	Concentration			
	Unit: ppm			
	Establishment	Upper	Lower	Mean $\pm$ SD
Control	-	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Group 1	50	52.74	46.58	50.21 $\pm$ 1.80
Group 2	300	320.20	286.70	302.62 $\pm$ 10.10
Group 3	1,800	1852.50	1756.92	1803.36 $\pm$ 39.84

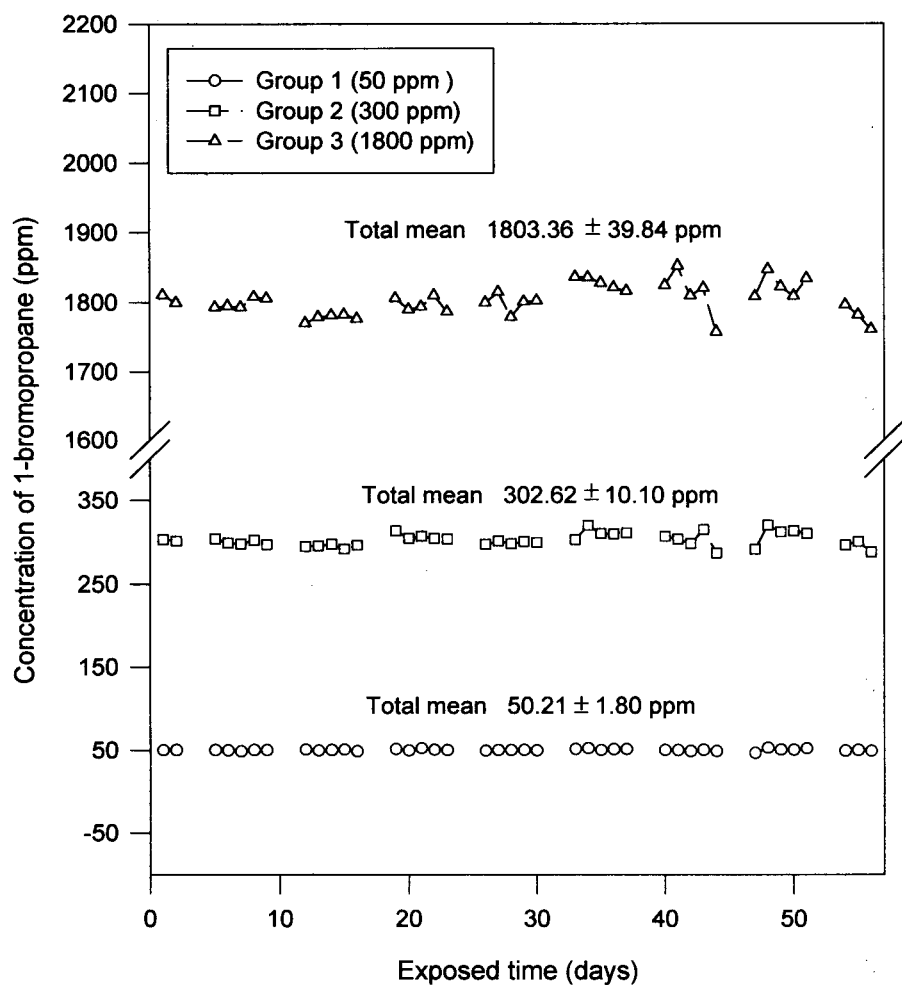


Fig. 4. Changes of concentration in inhalation chamber during the experiment. Eighty SD rats were exposed to 50, 300 or 1,800 ppm of 1-bromopropane, 6hrs a day, 5days a week. Data are expressed as daily mean.

3) 실험동물의 임상증상

시험물질 폭로개시 1시간 이상 경과시 동물의 활동성 저하(activity decreased)와 운동실조(ataxia) 등의 임상증상이 관찰되었으나, 일일폭로(일일 6시간) 종료 1시간 경과 후에는 정상상태로 회복되었으며, 투여 기간중 동물의 사망례와 시험물질에 기인된 특이한 임상증상은 관찰되지 않았다.

4) 동물의 체중변화

폭로기간 중 암, 수동물의 체중을 3일 또는 4일에 1회씩 측정하고 그 결과를 Appendix 5, 6에 표시하였으며, 폭로일정별 일일 체중 변화량은 Fig. 5, 6과 같이 나타났다.

폭로기간중 3군(1800 ppm)의 경우 체중의 저하가 대조군에 비해 현저히 감소하였으며 통계적으로 유의차를 보였다. 수컷은 폭로 시작일로부터 5주(39일) 경과시 체중의 감소($p < 0.05$)를 보였고, 암컷은 4주(27일) 경과시 체중의 감소($0.01 < p < 0.05$) 현상이 관찰되었다.

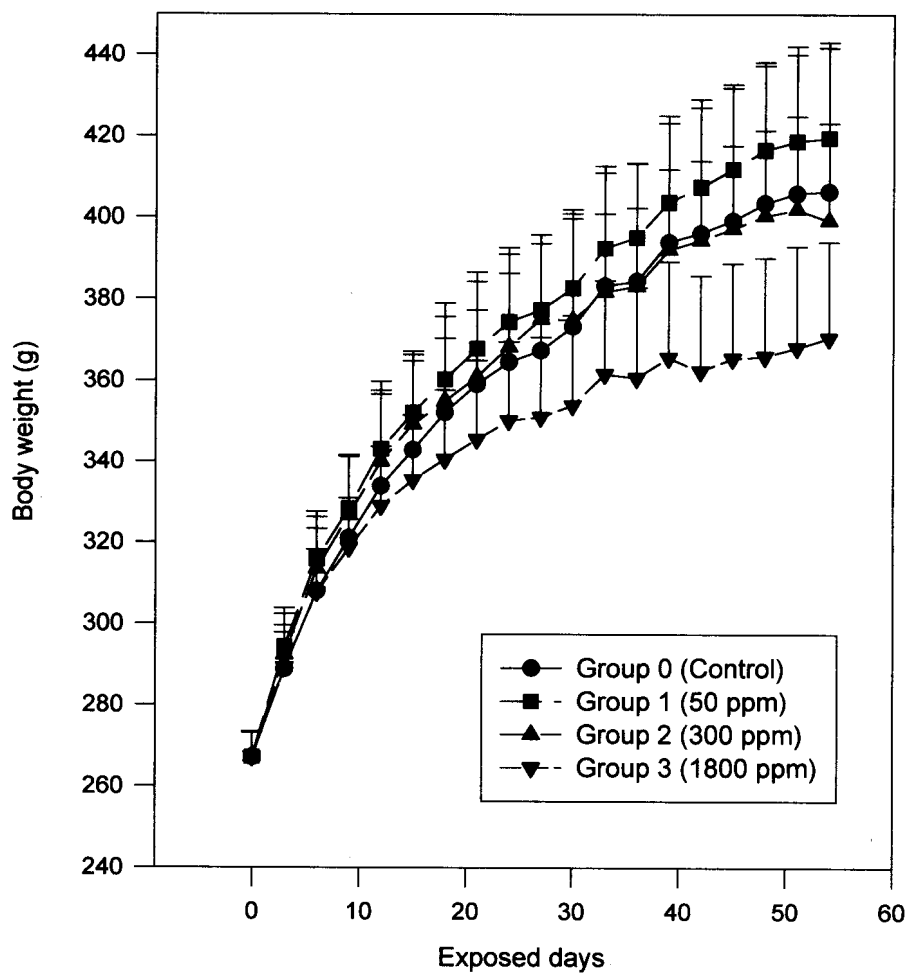


Fig. 5. Changes of body weight in male SD rats inhaled 1-bromopropane during the experiment.

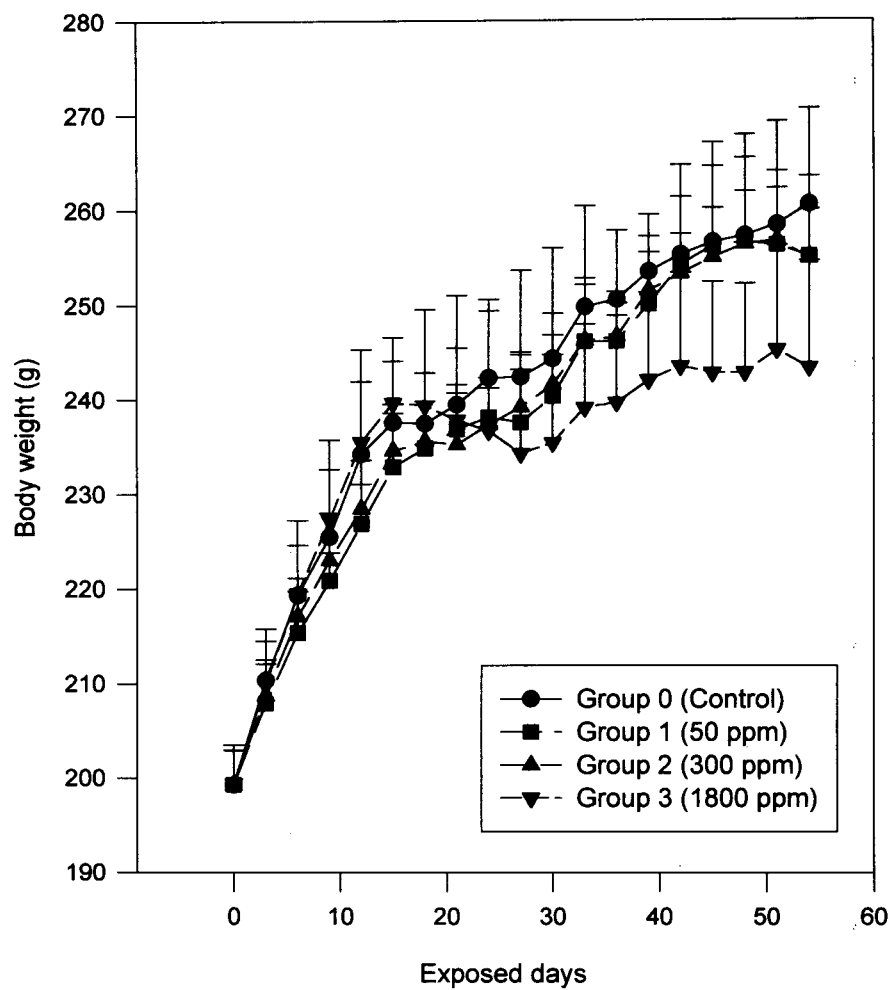


Fig. 6. Changes of body weight in female SD rats inhaled 1-bromopropane during the experiment.

5) 사료섭취량

폭로기간 중 암, 수 동물의 사료섭취량을 3일 또는 4일에 1회씩 측정하고 그 결과를 Appendix 7, 8에 표시하였으며, 투여기간 중 시험 군별 동물 1마리당 사료섭취량을 3일 평균 섭취량으로 환산하여 시험군별 총 평균을 Fig. 7, 8에 나타내었다.

시험물질 폭로군별 3일간 동물 1마리당 사료섭취량(g)의 총 평균은 수컷의 경우 대조군은 72.71 ± 7.09 , 1군 76.44 ± 4.33 , 2군 74.21 ± 6.29 , 3군은 73.84 ± 5.69 이었으며, 암컷의 경우 대조군은 55.58 ± 4.53 , 1군 55.01 ± 4.33 , 2군 55.33 ± 4.51 , 3군은 57.66 ± 5.76 으로 측정되었으며, 대조군을 기준하여 폭로군에서의 사료섭취량은 다소 증가하였으나 통계적 유의차는 보이지 않았다.

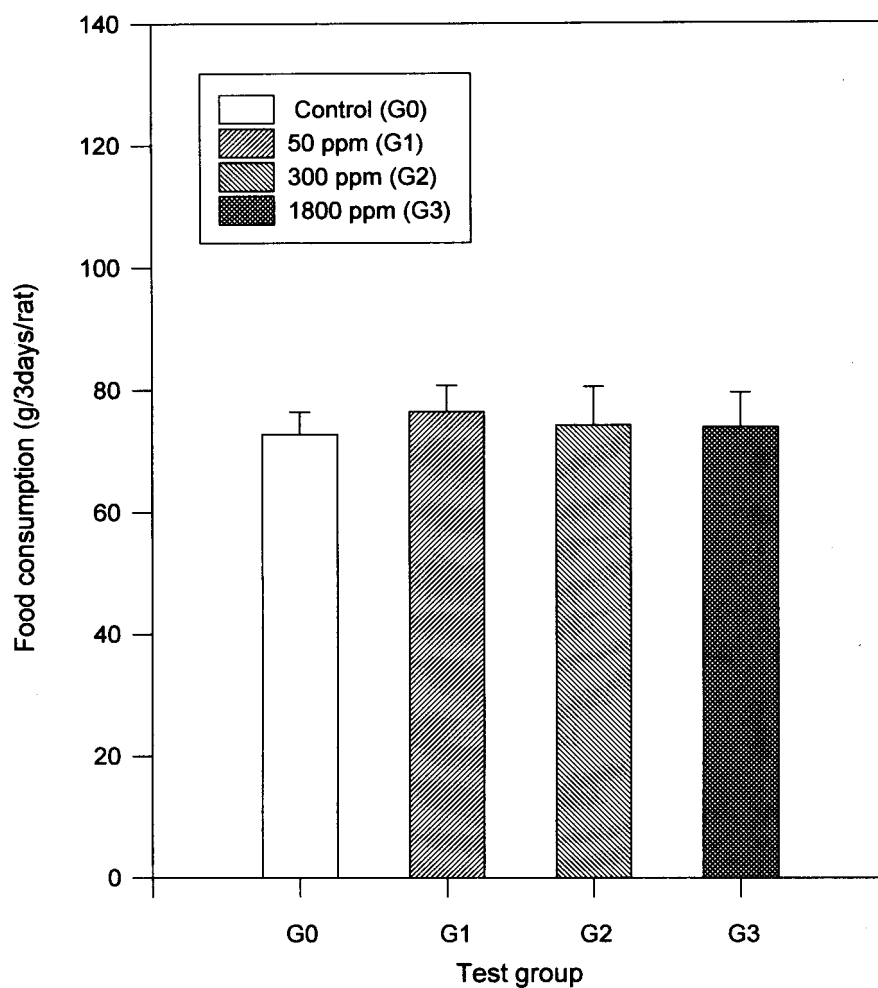


Fig. 7. Total mean food consumption of male SD rats inhaled 1-bromopropane during the experiment.

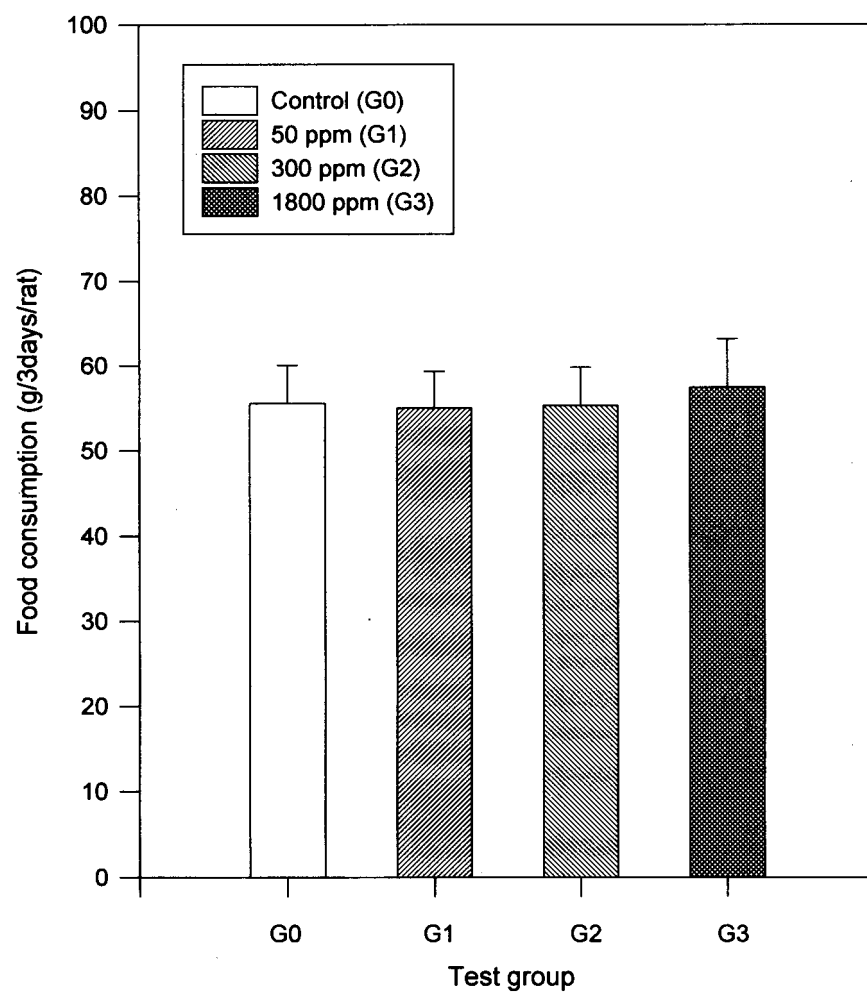


Fig. 8. Total mean food consumption of female SD rats inhaled 1-bromopropane during the experiment.

6) 뇨검사

시험물질 폭로 종료일에 실시한 뇨검사 결과를 Table 9, 10에 표시하였다. 수컷의 경우 1,800 ppm군에서 간 질환과 연관성이 있는 것으로 판단되는 urobilinogen이 감소되었으나($p < 0.05$), bilirubin은 군간 유의성은 나타나지 않았다. 또한 1,800 ppm군에서 ketones의 증가($p < 0.05$)는 1-BP의 대사 부전현상과 leucocytes의 증가($p < 0.05$)를 보여주었으나 이는 blood의 양이 정상범위를 나타내어 잠혈을 예상하기는 어려운 것으로 판단되었다. 암컷의 경우 1,800 ppm군에서 bilirubin의 증가($p < 0.001$)와 300 ppm군, 1,800 ppm군에서의 urobilinogen의 증가($p < 0.001$)는 농도 의존적으로 간 기능의 이상을 나타내고 있으며, 또한 수컷과 마찬가지로 300 ppm군과 1,800 ppm군에서 ketones의 증가($p < 0.05$)는 1-BP의 대사 부전을 나타내었고, 1,800 ppm군에서 leucocytes의 증가($p < 0.05$)를 보여주었으나 잠혈현상으로 판단되지는 않았다.

따라서 뇨검사를 통한 비뇨기 및 기타 장기의 영향은 정상범주에 있는 것으로 판단되었다.

Table 9. Urinary analysis in male SD rats after inhaled
1-Bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Blood (RBC/ μ l)	10 ↓	10 ↓	10 ↓	10 ↓
Bilirubin (mg/100ml)	0.5 ± 0.00	0.34 ± 0.09*	0.46 ± 0.09	0.47 ± 0.08
Urobilinogen (mg/100ml)	2.4 ± 0.89	2.8 ± 0.45	2.33 ± 0.50	0.97 ± 0.08**
Ketones (mg/100ml)	4.8 ± 1.10	4.0 ± 0.70	5.67 ± 1.58	7.71 ± 2.06*
Protein (mg/100ml)	180 ± 27.4	180 ± 27.4	188.9 ± 60.1	181.4 ± 32.9
Nitrite	-	-	-	-
Glucose (mg/100ml)	1/20	1/20	1/20	1/20
pH	7.0 ± 0.61	7.54 ± 0.99	6.44 ± 1.10	6.44 ± 0.42
Specific Gravity	1.03 ± 0.00	1.026 ± 0.004	1.023 ± 0.01	1.03 ± 0.00
Leucocytes (WBC/ μ l)	36 ± 12.9	35 ± 13.7	52.8 ± 36.3	50 ± 0.00*

Results are mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05; ** p < 0.01.

Table 10. Urinary analysis in female SD rats after inhaled
1-Bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Blood (RBC/ $\mu\ell$)	10 ↓	10 ↓	10 ↓	10 ↓
Bilirubin (mg/100ml)	0.21 ± 0.03	0.25 ± 0.05*	0.23 ± 0.09	0.5 ± 0.00***
Urobilinogen (mg/100ml)	2.2 ± 0.53	3.2 ± 0.91	1.3 ± 0.67***	1.0 ± 0.00***
Ketones (mg/100ml)	2.6 ± 0.52	2.6 ± 0.52	6.0 ± 1.76***	8.09 ± 1.79***
Protein (mg/100ml)	88 ± 25.7	115 ± 36.7	117 ± 85.8	128 ± 50.1
Nitrite	-	-	-	-
Glucose (mg/100ml)	1/20	1/20	1/20	1/20
pH	8.02 ± 1.01	6.69 ± 1.43	6.93 ± 1.19	6.28 ± 0.45**
Specific Gravity	1.025 ± 0.005	1.026 ± 0.006	1.026 ± 0.006	1.03 ± 0.00*
Leucocytes (WBC/ $\mu\ell$)	27.5 ± 7.91	25 ± 0.00	37.5 ± 13.18	55 ± 15.81**

Results are mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

7) 병리학적 검사

(1) 부검소견

1-BP의 폭로 종료 후 모든 동물에 대해 드라이아이스로 질식 시켜 부검하고 육안적 관찰 소견의 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 저류등 특이한 병변은 관찰되지 않았다.

(2) 장기중량

부검 후 장기를 적출하여 무게를 측정하고 각 폭로 농도 군별, 각 장기별 평균 무게(절대중량)를 암·수로 구분하여 Appendix 11, 12에 표시하였으며, 이를 동물 체중 100 g당 해당하는 장기무게(상대중량)로 환산하여 Table 11, 12에 표시하였다.

상대중량의 결과를 보면 수컷의 경우, 간장과 뇌가 농도 의존적으로 증가를 나타내었다. 1,800 ppm군에서 부신($p<0.05$)과 정소($p<0.01$)에서 경미한 무게증가 경향을 나타내었으나 폭로 농도에 의한 상관 관계를 보여 주지는 않았다. 암컷의 경우 1,800 ppm군에서 간장($p<0.001$), 신장($p<0.01$)의 무게 증가를 보였으며, 난소(ovary)도 유의한 경향($p<0.01$)을 보였다. Fig. 9, 10은 장기 무게변화를 통한 생식기에의 영향, 간장 독성 여부 및 신경독성 영향 등을 예측하기 위해 testis(암컷의 경우 ovary), liver 및 brain의 상대중량 결과를 나타내었으며, 특히 간장의 경우 1-BP의 폭로농도 증가에 따라 대조군에 비해 폭로군의 무게가 뚜렷이 증가되었다($p<0.001$).

Table 11. Relative organ weight of male SD rats after inhaled
1-bromopropane for 8 weeks

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Thymus	114.05 ± 15.28	107.98 ± 20.87	95.83 ± 25.51	100.43 ± 24.22
Adrenal R	7.87 ± 1.62	9.06 ± 1.76	10.18 ± 2.71*	9.27 ± 2.54
Adrenal L	7.49 ± 1.45	9.75 ± 2.76*	10.28 ± 1.19**	9.32 ± 2.04*
Testis R	444.21 ± 22.17	422.49 ± 28.80	459.25 ± 54.80	471.29 ± 26.52*
Testis L	442.10 ± 27.18	423.12 ± 29.76	463.10 ± 50.27	476.12 ± 31.22**
Heart	338.90 ± 27.16	326.24 ± 16.89	348.11 ± 23.09	348.20 ± 15.38
Lung R	167.88 ± 23.35	150.97 ± 11.77	165.30 ± 11.66	179.33 ± 30.38
Lung L	322.04 ± 39.15	285.02 ± 34.18	323.03 ± 20.47	321.75 ± 46.31
Kidney R	330.76 ± 19.64	326.39 ± 28.07	334.89 ± 17.66	371.22 ± 17.12**
Kidney L	331.04 ± 32.03	346.50 ± 22.66	350.28 ± 26.65	359.71 ± 16.98
Spleen	181.38 ± 17.96	175.07 ± 18.60	189.31 ± 14.51	175.96 ± 16.30
Liver	2567.4 ± 110.8	2628.7 ± 203.6	2746.8 ± 197.7*	3011.1 ± 133.9***
Brain	453.64 ± 37.96	457.96 ± 48.68	505.14 ± 31.73*	520.92 ± 31.72**

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Table 12. Relative organ weight of female SD rats after inhaled
1-bromopropane for 8 weeks

Unit : mg/100g B.W.

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Thymus	130.48 ± 13.58	107.58 ± 15.56*	116.46 ± 17.59	107.56 ± 21.78*
Adrenal R	18.66 ± 2.31	16.87 ± 1.81	17.60 ± 2.84	17.35 ± 3.37
Adrenal L	17.51 ± 2.19	19.54 ± 1.82	18.34 ± 1.58	17.77 ± 3.08
Ovary R	29.19 ± 5.83	29.74 ± 5.79	30.27 ± 3.10	36.97 ± 6.68*
Ovary L	27.01 ± 4.88	29.93 ± 3.99	30.38 ± 4.39	34.96 ± 6.75**
Heart	360.94 ± 22.37	363.36 ± 28.48	360.75 ± 29.13	382.88 ± 41.34
Lung R	219.71 ± 19.32	207.59 ± 24.11	223.31 ± 22.70	230.48 ± 22.82
Lung L	436.18 ± 51.03	414.71 ± 14.23	407.84 ± 20.67	439.80 ± 34.33
Kidney R	337.20 ± 21.80	316.72 ± 18.68	336.10 ± 23.46	371.58 ± 23.11*
Kidney L	314.22 ± 48.62	310.54 ± 25.16	323.92 ± 26.57	358.33 ± 19.71**
Spleen	214.41 ± 23.00	208.38 ± 22.22	219.56 ± 24.36	237.88 ± 31.27
Liver	2391.8 ± 60.3	2374.2 ± 70.6	2454.0 ± 200.5	3067.7 ± 121.3***
Brain	756.72 ± 34.75	711.02 ± 26.75	677.78 ± 38.39	721.98 ± 36.60

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

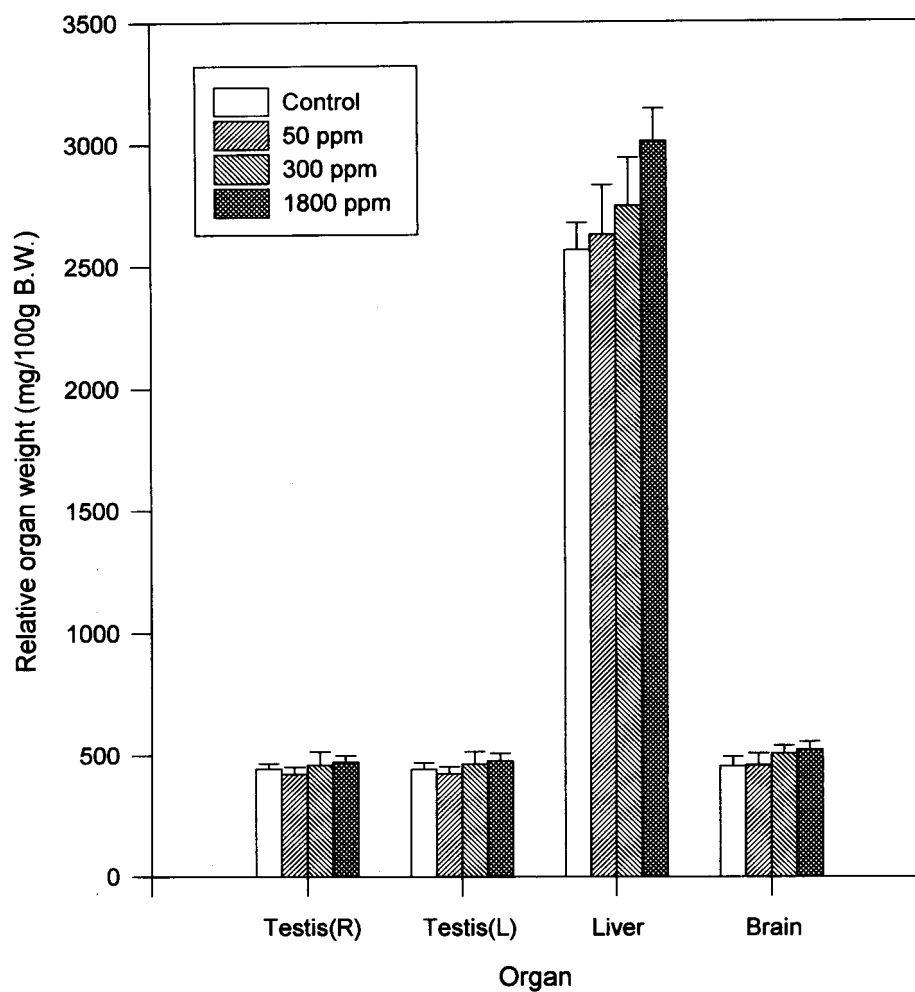


Fig. 9. Relative weight of testis(R, L), liver and brain in male SD rats after inhaled 1-bromopropane.

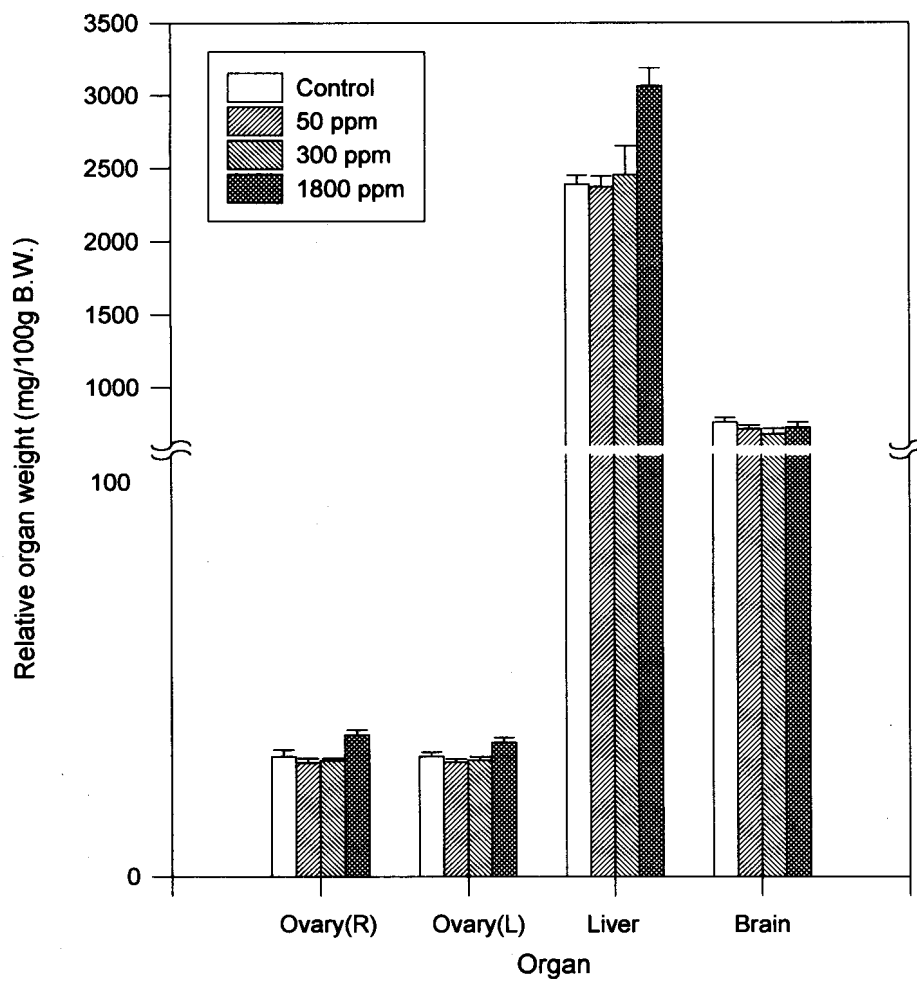


Fig. 10. Relative weight of ovary(R, L), liver and brain in female SD rats after inhaled 1-bromopropane.

(3) 혈액 및 혈액생화학적 검사

폭로 종료 하루전 절식시킨 후 드라이아이스로 질식(窒息)시켜 채혈하고 혈액학적 검사를 통해 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(HGB), 헤마토크리트(HCT), 혈소판(PLT), 임파구(Lymphocyte) 등을 분석하고 그 결과를 Table 13, 14에 나타내었다.

수컷의 경우 WBC 및 RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT가, 암컷의 경우 MCV와 RDW가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나 농도 의존적이지는 않았으며, 모두 정상범주내의 결과를 나타내었다.

Table 13. Hematological results in male SD rats after inhaled
1-bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
WBC	9.92 ± 2.29	7.51 ± 1.43*	8.18 ± 2.22	7.08 ± 1.42**
RBC	7.86 ± 0.33	7.16 ± 0.79	7.63 ± 0.53	7.27 ± 0.39**
HGB	15.9 ± 0.43	15.9 ± 0.86	15.7 ± 0.48	15.8 ± 0.38
HCT	46.6 ± 3.96	43.9 ± 3.59	43.7 ± 2.43	40.8 ± 2.11**
MCV	58.1 ± 2.54	61.5 ± 2.96**	57.4 ± 1.07	56.1 ± 0.92*
MCH	20.2 ± 0.90	22.3 ± 1.54**	20.7 ± 0.92	21.8 ± 1.01**
MCHC	34.9 ± 1.65	36.2 ± 1.33*	36.0 ± 1.08	38.9 ± 1.78***
PLT	953.5 ± 84.1	873.5 ± 71.0*	894.2 ± 153.4	926.3 ± 84.4
RDW	12.9 ± 0.68	14.9 ± 0.99***	13.2 ± 0.84	12.1 ± 0.49
PDW	8.07 ± 0.63	8.39 ± 0.39	7.79 ± 0.49	7.77 ± 0.26
MPV	7.83 ± 0.40	8.11 ± 0.33	7.80 ± 0.36	7.75 ± 0.20
%LYM	89.6 ± 5.91	89.7 ± 2.83	91.4 ± 3.43	87.7 ± 4.72
%NEU	10.0 ± 6.02	9.70 ± 2.54	8.11 ± 3.41	11.4 ± 4.77
%EOS	0.30 ± 0.48	0.50 ± 0.85	0.44 ± 0.53	0.80 ± 0.63
%MONO	0	0	0	0.1 ± 0.32

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

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 (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platelet ($10^3/\mu^3$); RDW, red cell volume distribution width (%); PDW, platelet volume distribution width (%); MPV, mean platelet volume (μ^3); %NEU, % of neutrophil; %LYM, % of lymphocyte; %EOS, % of eosinophil; %MONO, % of monocyte.

Table 14. Hematological results in female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
WBC	4.69 ± 1.22	5.42 ± 0.91	5.12 ± 1.44	5.40 ± 1.12
RBC	7.30 ± 0.52	7.38 ± 0.58	7.21 ± 0.34	7.42 ± 0.49
HGB	15.5 ± 0.63	15.5 ± 0.97	15.3 ± 0.89	15.3 ± 0.79
HCT	44.1 ± 2.74	44.0 ± 3.06	42.8 ± 1.89	42.5 ± 2.46
MCV	60.4 ± 1.24	59.6 ± 1.03	59.4 ± 1.25*	57.34 ± 1.21***
MCH	21.3 ± 0.89	21.0 ± 0.98	21.3 ± 1.28	20.7 ± 1.82
MCHC	35.2 ± 1.04	35.2 ± 1.21	35.8 ± 1.66	36.2 ± 3.03
PLT	972.9 ± 58.1	913.6 ± 64.9	964.1 ± 80.8	928.9 ± 78.9
RDW	13.3 ± 0.50	11.8 ± 0.51***	13.4 ± 0.76	11.4 ± 0.48***
PDW	7.91 ± 0.24	7.82 ± 0.30	7.89 ± 0.33	7.76 ± 0.42
MPV	7.82 ± 0.15	7.77 ± 0.25	7.83 ± 0.31	7.77 ± 0.22
%LYM	92.2 ± 3.58	94.6 ± 2.41	90.3 ± 3.34	89.0 ± 5.31
%NEU	7.00 ± 3.33	4.50 ± 2.17	8.80 ± 3.05	9.50 ± 5.28
%EOS	0.80 ± 1.14	0.60 ± 0.84	0.90 ± 0.99	1.50 ± 1.08
%MONO	0	0	0	0

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; *** p < 0.001.

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 (μ^3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platelet ($10^3/\mu^3$); RDW, red cell volume distribution width (%), PDW, platelet volume distribution width (%); MPV, mean platelet volume (μ^3); %NEU, % of neutrophil; %LYM, % of lymphocyte; %EOS, % of eosinophil; %MONO, % of monocyte.

채혈 후 혈청을 분리하여 총단백질(TP), 요소질소(BUN), 크리아티닌(CRTN)등의 혈액생화학적 검사를 하였으며 그 결과를 Table 15, 16에 나타내었다.

수컷의 경우 알라닌아미노트랜스퍼레이즈(alanine transferase, ALT)의 감소가 50 ppm군($p<0.01$), 300 ppm군($p<0.001$) 및 1,800 ppm군($p<0.001$)에서 유의성있는 감소를 나타내었으나 1,800 ppm군에서 2마리를 제외한 모든 동물에서 정상 범주내의 수치를 나타내었으며 간 조직 손상시 또다른 지표로 사용되는 아스파테이트아미노트랜스퍼레이즈(aspartate aminotransferase, AST)와 락테이트 디하이드로지네이즈(lactate dehydrogenase, LDH)의 수치가 AST는 300 ppm군($p<0.001$)과 1,800 ppm군($p<0.001$)에서 감소되었고, LDH는 1,800 ppm군에서 감소($p<0.05$)되었으나 ALT의 수치와 동일하게 정상의 범주 내에 포함되어 있는 수치를 나타내었다. 암컷의 경우 수컷과 동일하게 ALT의 감소가 300 ppm군($p<0.05$)과 1,800 ppm군($p<0.05$)에서 보였으나 이의 수치도 정상의 범주 내에 포함되어 있는 것으로 확인되었다. AST의 수치는 암컷에서는 모든 군에서 대조군과 비교시 유의성이 없는 것으로 확인되었다. 암컷과 수컷의 생화학적 결과를 종합하여 볼 때 유의성있는 조직손상의 결과를 예견할 수는 없었다.

Table 15. Biochemical serum values in male SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
TP	6.69 ± 0.44	6.47 ± 0.42	6.48 ± 0.38	6.16 ± 0.68
BUN	16.0 ± 1.46	15.2 ± 1.72	14.5 ± 0.91*	15.8 ± 2.17
CRTN	0.60 ± 0.11	0.63 ± 0.03	0.61 ± 0.03	0.56 ± 0.10
T-BIL	0.18 ± 0.16	0.22 ± 0.12	0.16 ± 0.10	0.17 ± 0.11
GLU	163.1 ± 20.9	154.2 ± 28.7	164.5 ± 14.2	164.3 ± 11.8
T-CHO	88.3 ± 17.7	92.9 ± 12.3	95.6 ± 17.9	81.22 ± 18.2
AST	112.8 ± 10.7	103.0 ± 28.9	81.4 ± 17.9***	80.3 ± 9.63***
ALT	44.0 ± 5.73	34.7 ± 6.25**	29.7 ± 8.56***	23.2 ± 6.78***
LDH	1441.4 ± 623.7	1168.7 ± 406.1	992.4 ± 657.9	1067.9 ± 269.5*
ALP	214.9 ± 31.6	200.8 ± 35.0	180.5 ± 39.1	171.1 ± 54.0

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

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 16. Biochemical serum values in female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
TP	6.35 ± 0.22	6.45 ± 0.14	5.99 ± 0.71	6.51 ± 0.74
BUN	15.1 ± 1.80	16.7 ± 2.21	16.0 ± 2.54	15.4 ± 2.45
CRTN	0.70 ± 0.02	0.72 ± 0.03	0.71 ± 0.03	0.62 ± 0.07**
T-BIL	0.30 ± 0.08	0.29 ± 0.16	0.27 ± 0.11	0.21 ± 0.08*
GLU	136.1 ± 23.7	132.4 ± 30.9	160.4 ± 18.3*	144.0 ± 17.1
T-CHO	102.2 ± 25.4	88.0 ± 14.2	81.4 ± 15.4*	84.9 ± 33.8
AST	86.7 ± 17.6	100.1 ± 12.9	78.7 ± 20.1	83.0 ± 24.4
ALT	39.8 ± 19.1	29.1 ± 8.67	25.4 ± 5.89*	22.6 ± 3.09*
LDH	1023.1 ± 164.7	1037.5 ± 361.1	759.3 ± 205.8**	1126.9 ± 189.2
ALP	135.4 ± 21.3	140.6 ± 40.4	135.6 ± 33.8	125.5 ± 24.6

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

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).

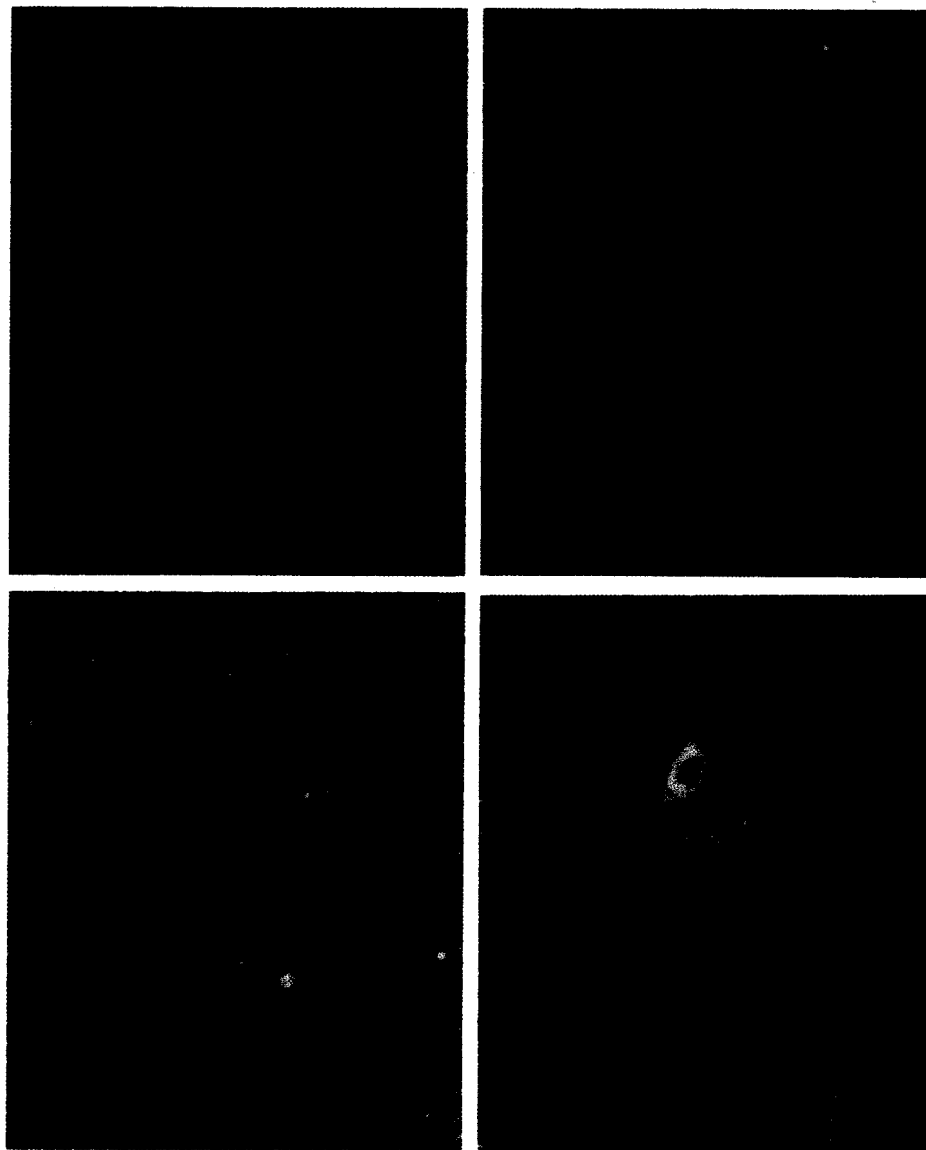
(4) 병리조직학적 검사

대조군을 포함한 모든 동물의 각 장기에 대해 광학현미경을 이용 병리조직검사를 하였다.

검사결과 대조군과 비교하여 시험물질에 의한 특이한 병변은 관찰되지 않았다. 단, 실험동물 암, 수 모두에서 간장의 central vein 주위 hepatocytes에서 cytoplasmic vacuolation이 일부 확인되었으며(photo. 2, 3), 신장의 경우 tubular casts가 보이는 nephropathy가 일부에서 경미하게 나타났으나(Appendix 13, 14) 이는 시험물질의 농도 의존적 현상으로 판단되지 않았으며, proximal tubular cells의 brush와 glomerulus에서도 1-BP에 의한 농도 의존적 영향을 받은 병변은 보이지 않았다.

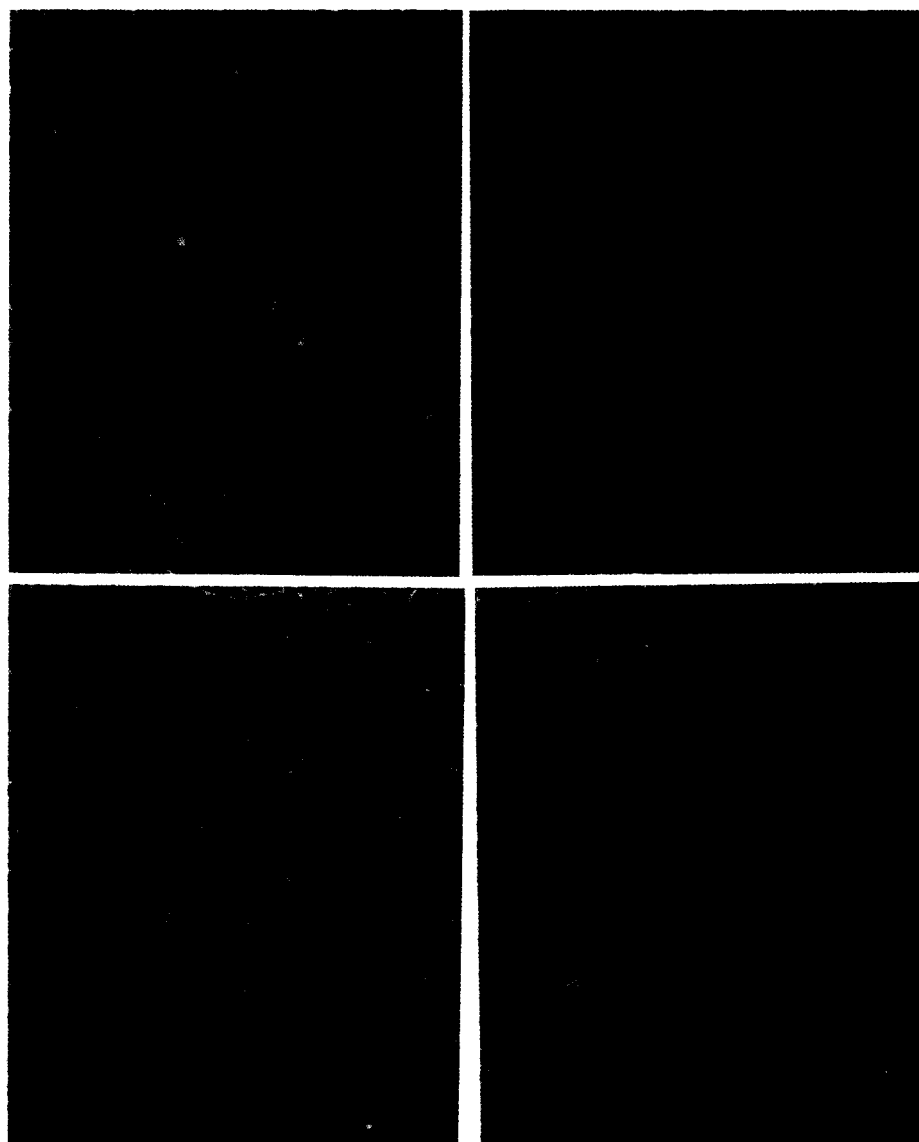
또한 정소위축과 같은 생식독성과 조혈기관의 장애 증상은 보이지 않았으며, 폐장, 간장, 신장, 비장, 췌장, 정소(Appendix 15), 난소 등의 조직병리검사에서도 1-BP의 노출에 따른 장기조직의 변성등 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

Photo. 2. Vacuolation of hepatocytes of rat(male) exposed to
1-BP for 8weeks



1. G0(Control), 2. G1(50 ppm), 3. G2(300 ppm), 4. G3(1,800 ppm)
V : Vacuolation, H & E, $\times 100$

Photo. 3. Vacuolation of hepatocytes of rat(female) exposed to
1-BP for 8weeks



1. G0(Control), 2. G1(50 ppm), 3. G2(300 ppm), 4. G3(1,800 ppm)
V : Vacuolation, H & E, $\times 100$

4. Cytochrome P-450 의존성 촉매효소의 활성도 변화

1) 간의 microsomal 단백질, P-450 및 b_5 함량변화

SD계 암컷과 수컷 Rat에 1-BP의 농도를 달리하여 8주간 흡입폭로시킨 후, 간의 microsomes에 있어서 단백질, P-450과 b_5 의 함량 변화를 측정하여 Table 17에 나타내었다. 단백질 함량 변화를 보면, 수컷 rat의 경우에 있어서 대조군(37.64 mg/ml)과 폭로군간의 비교시 수컷의 50 ppm군은 감소된 측정치(26.39 mg/ml)를, 300 ppm군과 1800 ppm군은 각각 42.54, 42.93 mg/ml로 대조군보다 증가된 측정치를 보였으며, 통계학적으로도 유의성이 있었다($p < 0.05$). 암컷 rat의 경우 50 ppm군의 측정치가 32.74 mg/ml로 대조군의 측정치(32.78 mg/ml)와 비슷한 결과를 보였으나, 300 ppm군은 대조군보다 낮은 측정치인 28.68 mg/ml, 1800 ppm군은 38.90 mg/ml로 대조군보다 증가된 측정치를 보였다($p < 0.05$).

1-BP의 흡입폭로로 인한 간의 microsomal P-450의 총함량 변화를 관찰한 결과, 암컷과 수컷 모두에 있어서 대조군과 비교시 비슷하거나 다소 감소된 함량의 측정치를 보였으나, 통계학적으로 유의성은 없었다($p > 0.05$). b_5 의 함량 변화는 1-BP의 폭로량 증가에 따라 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나($p > 0.05$), P-450의 함량 변화와는 상반되는 측정치를 보였다.

b_5 의 함량은 P-450의 함량변화와 상반되는 결과를 나타내었는데, 1-BP의 폭로량 증가에 따라 함량도 증가되는 현상을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

Table 17. Effect of 1-bromopropane on the contents of hepatic proteins.

Groups (ppm/kg)	Protein (mg/ml)	P-450 (nmol/ mg protein)	b ₅ (nmol/ mg protein)
Control(M)	37.64±0.563	0.416±0.037	0.261±0.029
50 ppm (M)	26.39±0.610*	0.390±0.004	0.279±0.012
300 ppm(M)	42.54±2.768*	0.397±0.072	0.280±0.018
1800 ppm(M)	42.93±1.830*	0.349±0.057	0.291±0.015
Control(F)	32.78±1.389	0.261±0.008	0.217±0.065
50 ppm (F)	32.74±1.556	0.243±0.037	0.216±0.016
300 ppm(F)	28.68±0.725*	0.262±0.052	0.231±0.013
1800 ppm(F)	38.90±2.095*	0.249±0.012	0.233±0.020

Values are expressed as mean±S.D.

M; Male, F; Female

* : Significantly different from male and female control (p<0.05).

2) P-450 의존성 촉매효소의 활성화 측정

기질의 종류에 따라서 P-450 동위효소의 활성화도가 특이성을 보이는데, P-4501A1/2는 aryl hydrocarbon hydroxylase(AHH)와 EROD에 대해서, P-4502B1/2는 PROD에 대해서, P-4502E1/2는 pNPH와 aniline p-hydroxylase(AH)에 대하여 선택적인 활성을 보이는데, 금번 연구에서는 EROD, PROD와 pNPH의 활성도를 측정하여 Fig 11, 12, 13에 나타내었다.

먼저, EROD의 활성도 변화를 보면(Fig. 2), 대조군과 폭로군간에 있어서 활성도의 차이가 관찰되지 않았다. 또한 PROD의 활성도 변화도 1-BP를 흡입 폭로시킨 군들과 대조군 사이에 통계학적인 차이는 보이지 않았으나($p>0.05$), 1-BP의 폭로량 증가에 따라서 PROD의 활성도가 다소 증가되는 경향을 보였다(Fig. 3). P-4502E1/2 형태의 동위효소에 선택적인 활성을 보이는 pNPH의 활성도 변화도 PROD의 활성도 변화와 비슷한 경향의 결과를 보였으나(Fig. 4), 암컷의 1800 ppm군에서만 대조군 보다 통계학적으로 유의한 증가를 보였다($p<0.05$).

1-BP에 대한 성별의 영향을 본 결과, 암컷에 있어서 microsomal 단백질의 농도, P-450 함량 및 촉매효소들의 활성도가 수컷에서의 측정치보다 전반적으로 낮은 것으로 측정이 되었으나, 1,800 ppm 폭로군에서의 pNPH의 활성도 변화만이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

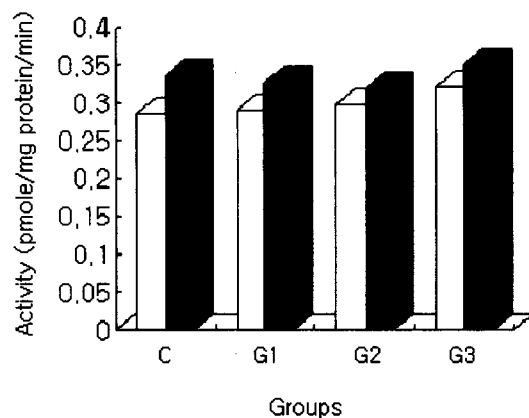


Fig. 11. Effect of 1-bromopropane on the activity of EROD.
The bar represents the mean values.

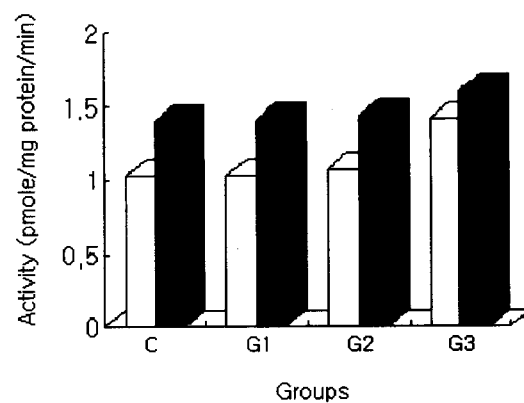


Fig. 12. Effect of 1-bromopropane on the activity of PROD.
The bar represents the mean values.

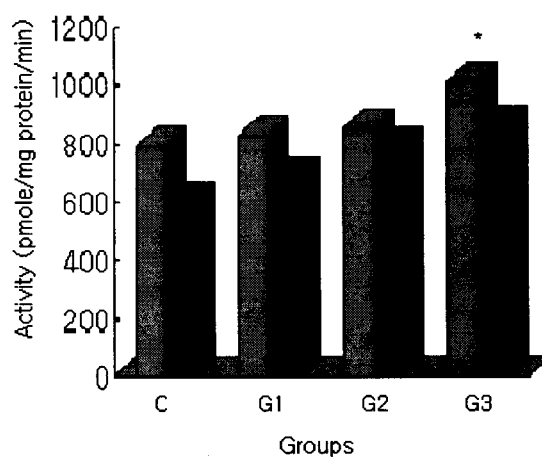


Fig. 13. Effect of 1-bromopropane on the activity of pNPH.
The bar represents the mean values.
* : Significantly different from female control ($p < 0.05$).

5. 세포성 면역계에 미치는 영향

1-BP의 흡입폭로에 의한 세포성 면역계에 미치는 영향은 Table 18과 같이 나타났다. 암컷 Rat에서는 $CD4^+$ T cell과 $CD8^+$ T cell이 대조군과 비교하여 폭로군이 전반적으로 낮은 결과를 보였으나, 암, 수 모두 유의차는 없었다.

그러나 NK cell의 경우, 암, 수 모두 대조군에 비교하여 폭로군이 낮은 경향을 보였고, 1,800 ppm에 폭로된 암컷 Rat에서는 통계적으로 유의차가 있었다($p<0.05$).

Table 18. Lymphocyte subsets in male & female SD rats after inhaled 1-bromopropane for 8 weeks

Sex	Group	Lymphocytes		
		CD4(%)	CD8(%)	NK(%)
Male	Control	40.7 ± 6.9	25.3 ± 2.5	4.0 ± 1.6
	G1 (50ppm)	42.7 ± 5.8	28.1 ± 4.0	3.5 ± 0.9
	G2 (300ppm)	42.2 ± 5.6	25.4 ± 5.0	3.8 ± 0.9
	G3 (1800ppm)	39.7 ± 6.7	26.6 ± 4.8	3.5 ± 0.8
Female	Control	43.9 ± 4.4	27.1 ± 4.8	5.8 ± 2.7
	G1 (50ppm)	41.8 ± 5.1	23.7 ± 3.5	4.9 ± 1.1
	G2 (300ppm)	42.5 ± 3.5	23.7 ± 3.7	3.8 ± 1.4
	G3 (1800ppm)	41.0 ± 5.3	26.2 ± 4.4	3.5 ± 0.9*

Note) Mean ± SD

* $p<0.05$ paired-sample t test

6. 후각(嗅覺)에 의한 신경 행동학적 영향

– 이성(異性)의 기호성(嗜好性)을 중심으로

폭로군 및 대조군 실험동물의 후각(嗅覺)을 통한 암, 수 상호 이성(異性)의 노냄새에 의한 기호성(嗜好性)에 대한 신경행동학적 검사를 통하여 Appendix 16, 17과 같은 결과를 얻었으며 이를 통계 처리하여 Table 19에 나타내었다.

대조군의 경우 암, 수 모두 이성의 노를 선택한 시간이 길었으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(수컷; $p < 0.01$, 암컷; $p < 0.05$). 폭로군의 경우, 수컷 1,800 ppm군은 이성의 노선택 시간이 길고 통계적 유의차($p < 0.01$)가 있었으며, 50ppm, 300 ppm군의 경우 이성의 노를 선택한 시간, 즉 기호성에 있어 통계적 유의차는 없었으며 폭로농도에 의존적 결과를 나타내지는 않았다.

암컷의 경우 시험물질 폭로농도에 대체로 유의한 차이($p < 0.05$)가 있었으며, 50 ppm군을 제외한 300 ppm군, 1,800 ppm군은 이성의 노를 선택한 시간이 길었고 통계적 유의차($p < 0.05$)가 있었다.

Table 19. Time(sec) spent by each group investigating no-odor box and odor box during 5-min test
(ranges with medians in parentheses) (n=10/group)

Sex	Group	No-odor box	Odor box(sec)
Male	Control	2.5 - 163.4 (8.4)*	2.6 - 178.1 (44.5)*
	G1 (50ppm)	10.8 - 70.2 (20.0)	2.6 - 144.7 (16.3)
	G2 (300ppm)	3.0 - 163.4 (15.3)	11.1 - 178.1 (62.3)
	G3 (1800ppm)	2.5 - 36.8 (10.8)**	10.2 - 101.9 (35.1)**
Female	Control	12.5 - 37.0 (29.4)*	17.2 - 97.9 (44.2)*
	G1 (50ppm)	9.8 - 51.3 (33.8)	13.0 - 115.8 (41.1)
	G2 (300ppm)	8.8 - 39.1 (19.9)**	13.3 - 73.8 (36.7)**
	G3 (1800ppm)	8.2 - 39.4 (20.0)*	12.2 - 69.5 (35.9)*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Wilcoxon rank sum test

뇨의 냄새가 있는 상자를 선택한 시간의 비율을 그룹별로 비교한 결과 Table 20과 같은 결과를 얻었다.

수컷의 경우 50 ppm군에서만 49 %였으나, 그 외 모든 그룹에서는 평균치가 56 %이상의 결과를 보였다. 또한 비교군과 고농도 폭로군 (1,800 ppm)에 있어서는 감소 결과를 보였으며, 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

Table 20. Mean time score(%) spent by each group for investigating urine odor in percentage of total investigation time (ranges with medians in parentheses) (n=10/group)

Sex	Control	Group 1 (50ppm)	Group2 (300ppm)	Group3 (1800ppm)
Male	8.2-97.8 (80.3)*	8.2-84.9 (52.5)**	30.8-97.8 (71.8)	60.4-90.8 (74.0)*
Female	46.2-88.6 (58.9)	28.3-76.1 (56.8)	29.8-89.3 (61.8)	52.2-74.1 (67.7)

* $P<0.05$ Wilcoxon rank sum test

따라서 상기 결과를 볼 때 1-BP에 노출되지 않은 대조군에서는 뚜렷하게 이성(異性)의 뇨에 대한 기호성(嗜好性)을 보였으나, 저농도군인 50 ppm군에서는 다른군에 비하여 이성의 뇨에 대한 기호성이 낮았으나 시험물질의 농도 의존성이나 통계적 유의차는 없는 것으로 평가되었다.

따라서 본 연구에서는 1-BP에 폭로된 실험동물의 후각(嗅覺)에 의한 암, 수 상호 이성(異性)의 뇨냄새의 기호성(嗜好性) 검사를 통해 신경행동학적 영향을 검토한 결과 시험물질에 의한 관련성은 미치지 않는 것으로 나타났다.

IV. 고 찰

흡입독성 연구는 작업환경에서 화학물질 취급시 호흡 또는 피부흡수를 통해 생체에 어떠한 영향을 미치는가를 평가하기 위해 흡입챔버를 중심으로 흡입 폭로장치와 실험동물을 이용 시험물질의 폭로에 의한 독성을 연구하는 분야로, 연구의 목적으로 1)화학물질의 피부흡수 또는 호흡에 의한 유해성 평가, 2)독성의 지표가 되는 과반수 치사농도(LC₅₀), 3) 작업환경의 안전성 확보를 위한 허용농도 기준설정의 기초자료 제공, 4)호흡기 질환 및 각종 질병에 대한 실험적 재현, 5)악성 종양등 발암성 연구, 6)흡입 물질의 생체내 거동연구, 7)독성예측 및 인체 질병 모델연구, 8)호흡기, 특히 폐의 구조와 기능연구등 으로 크게 대별 할 수 있으며(Shirasu 등, 1975), 작업환경에서 화학물질 취급에 의한 건강장해 예측 및 규명을 위해 산업독성연구의 한 분야로서도 매우 중요시 되고있다.

흡입실험 설비의 대표적 구성은 Fig. 14와 같이 흡입챔버를 중심으로 시험물질의 폭로 조건을 만들기 위해 generator를 이용한 gas발생장치와 온도, 습도, 환기, 청정공기등 동물의 사육 환경을 만드는 급기부분, 챔버내 농도 및 환경을 측정하고 조정하는 감시계와 배기물질을 처리하는 오물 처리장치 등으로 구분할 수 있다.

실험동물의 사육 조건은 일반적으로 온도 $22\pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 30-70 %, 조명 150-200룩스로 12시간 점등, 12시간 소등으로 하고, 공기 청정도는 class 10,000 ($5\mu\text{m}$ 이하 입자가 1ℓ 당 350개 이하)이하이며, 암모니아는 20 ppm이하, 환기 횟수는 시간당 12-17회로하고, 실험동물의 군별 조성은 대조군과, 시험물질 투여군인 저, 중, 고농도의 3단계로 구성하며 독성미확인 물질의 경우 이를 더욱 늘리기도 한다(OECD Guidelines for Testing of Chemicals(1981)).

이러한 시험을 위해서는 충분한 청정도를 유지할 수 있는 동물 사육환경(barrier system)과 흡입폭로장치, 임상검사 장비, 혈액과 병리조직검사를 위한 기기 및 관련 장비류등 종합적인 system의 조화가 매우 중요하며, 이의 충분한 운영기술이 뒷받침되어야 한다.

최근에는 컴퓨터 프로그램과 auto monitoring system을 갖추어 수작업에 의한 안전성 문제와 data의 편차를 최대한 줄여나가고 있으며, 휘발성 물질의 경우 피부흡수나 흡입을 통한 독성연구가 활발히 진행되고 있다(Roger 등, 1995).

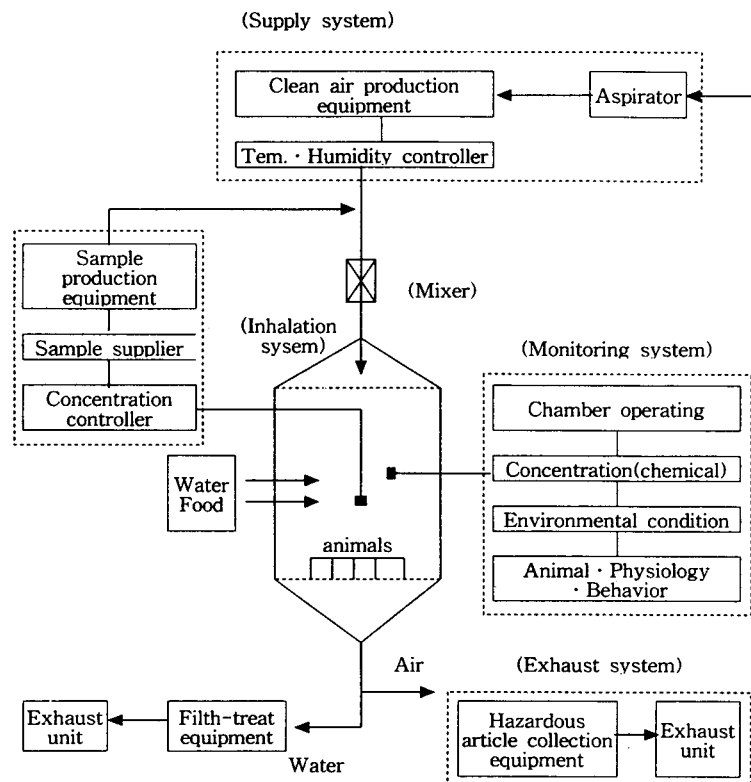


Fig. 14. System for inhalation toxicity experiment

흡입독성 연구에는 여러 종류의 물질을 대상으로 연구가 가능하나 특히 휘발성이 강한 유기용제류를 중심으로 많이 연구되고 있다. 이는 취급과정에서 휘발성이 강하여 사람에 노출이 쉽고, 대체로 물질 자체의 독성이 강하나, 안전성 평가 자료가 부족하여 유해성 평가의 필요성이 요구되어지기 때문이다.

특히 이들 중에는 최근에 할로겐 화합물이 많이 연구되고 있는데 이는 난연성이며, 휘발성이 강하고 세척력이 뛰어나 세정제로 많이 사용되고 있기 때문이다.

본 연구에서 시험물질로 사용된 1-BP는 유해성 평가 자료가 매우 부족하나 일반적으로 독성이 낮고 오존 파괴계수(0.002-0.03) 및 온난화 계수(0.0001)가 낮으며(TCE 경우 0.1, 0.023) 세척력이 우수하여, 최근 환경문제와 독성문제를 불러 일으켰던 CFC, HCFC, TCE, 2-BP 등을 세정제로 사용하는 공정에서 그 대체물질로 사용되고 있음이 알려지고 있어, 이의 독성을 검증하는 차원에서 SD Rat를 이용 전신폭로에 의한 유전독성, 급성흡입독성, 반복투여흡입독성, 세포성면역에 미치는 영향 등 다방면의 독성시험을 통해 유해성을 평가하고자 하였다.

일반적으로 세정제, 특히 대체 세정제의 요구조건은 ①기존물질에 비해 인체에 독성이 없거나 낮고, ②세정력이 뛰어나며, ③기존장치에 적용이 가능하고, ④오존 및 온난화등 자연환경파괴등의 문제점이 없으며, ⑤건조속도가 빠르고, ⑥안정하며, ⑦원료의 회수가 용이하고, ⑧인화점이 낮고 ⑨가격이 저렴하여야 할 것이다.

이러한 관점에서 1-BP는 독성은 명확히 규명되지 않았으나 앞서 열거한 세정제로서의 요구 특성들을 두루 갖추고 있다는 점에서 주목 받는 물질로 알려지고 있다.

생산량에 있어서 EEC는 1979년도 1,500톤(ECDIN, 1996). 일본은 1995년도 50톤(日本 化學工業日報社, 1995)이 생산되었으며 미국의 경우 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company를 포함 8개 이상의 회사에서 연간 10만톤정도로 정확한 생산량은 밝혀져 있지 않았으며 (Chemical Week, 1996), 일본의 경우 2-BP가 90년도 연간 100톤이 생산되었음을(일본화학공업일보사, 1990) 비취볼 때 미국이나 유럽에 비해 1-BP의 생산량 증가는 낮으나 앞으로 상승될 것으로 예측되며, 한국에서의 생산량과 유통량을 조사하였으나 시약(1996년도 기준 500 Kg수준)외의 산업용으로 사용되고 있음은 밝히지 못하였다.

또한 작업환경 노출 기준을 조사한 결과 일반적 브롬화합물에 대해서는 Table 21과 같이 독성연구 또는 유해성 평가를 통하여 노출기준이 일부 설정되어 있으나 1-BP에 대해서는 우리 나라를 포함 미국, 독일, 일본 등에서도 아직 설정되어 있지 않았다.

Table 21. 브롬계 화합물질의 작업환경 노출기준 비교

물 질 명	분 자 식	노 출 기 준(ppm)				비 고
		한국	ACGIH	일본	독일	
Acetylene tetrabromide	$\text{CHBr}_2\text{CHBr}_2$	1	1	-	1	(mg/m')
Bromacil	$\text{CaH}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$	1	10	-	-	
Bromine	Br_2	0.1	0.1	0.1	0.1	
Bromine pentafluoride	BrF_5	0.1	0.1	-	-	
Bromochloro methane	CH_2BrCl	200	200	-	200	
Bromoform-Skin	CHBr_3	0.5	0.5	-	-	
Boron tribromide	BBr_3	-	C1	-	-	
Difluorodibromo methane	CBr_2F_2	100	100	-	100	
Dimethyl-1,2-dibromo-2,2-dichloroethylphosphate-Skin	$\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{O}_4\text{P}$	3	3	-	3	
Ethyl bromide	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	5	5	-	-	1996년 변경
Hydrogen bromide	HBr	C3	C3	-	5	1997년 변경
Methyl bromide-Skin	CH_3Br	5	1	-	5	
Trifluorobromomethane	CBrF_3	1000	1000	-	1000	
Vinyl bromide	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Br}$	5	5	2A	-	0.001(OSHA)
Bromodichloro methane	CHBrCl_2	-	200	2B	-	
Dibromochloropropane	$\text{CH}_2\text{BrCHBrCH}_2\text{Cl}$	-	-	-	-	
2-Bromopropane	$\text{CH}_3\text{CHBrCH}_3$	1	-	-	-	1998년 제정

1-BP의 대사산물은 propene, 1,2-epoxypropane, 1,2-propanediol, 그리고 propionic acid라 보고하였으나(Tachizawa, 1982), 이와 유사한 2-BP는 Rat(Wistar계)를 이용 4시간의 전신폭로 (100, 200, 300 ppm)후 취한 뇨와 2-BP 사용공정에서 사람으로부터 취한 뇨의 분석결과 주요 대사산물은 acetone과 브롬이었다고 보고하였다(Moon 등, 1996). 전자는 in vitro법에 의한 연구로 연구방법은 다소 차이점을 갖고있으나 2-BP와는 대사산물이 다소 상이함을 나타내고 있다.

1-BP에 대한 미생물 복귀돌연변이시험 결과 살모넬라균주 4종 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) 및 대장균 1종 (WP2uvrA) 모두에서 음성의 결과를 나타내었으며, 소핵시험에서는 대조균의 다염성 적혈수중 소핵을 갖는 적혈구의 출현빈도는 0.26 ± 0.13 이었으며, 시험물질의 폭로균의 경우, 50 ppm 폭로균에서 0.19 ± 0.08 , 300 ppm 폭로균에서는 0.32 ± 0.16 , 그리고 최고농도인 1,800 ppm 폭로균에서는 0.25 ± 0.15 로 대조균의 빈도수와 비교하였을 때 각 폭로균에서의 소핵유발빈도는 증가하지 않아 소핵시험의 결과는 음성으로 판정되었다.

2-BP의 경우 미생물을 이용한 변이원성 시험결과 최고시험 농도를 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 로 하였을 때 TA 100과 TA 1535의 살모넬라균주에서 양성으로 나타나 2-BP는 살모넬라 균주에 있어서 염기쌍 치환형의 돌연변이를 유발함이 확인되었으며 (Maeng & Yu, 1997; 화학연구소, 1995), 포유류 배양세포인 chinese hamster 세포에 대해 염색체이상시험 결과 최고농도를 2.46 mg/ml (약 10 mM 농도해당)로 하여 농도를 6단계로 하였을 때 음성의 결과를 나타내었다 (Maeng & Yu, 1997; 화학연구소, 1995).

또한 설치류 중 Rat를 이용하여 500 mg/Kg, 250 mg/Kg, 125 mg/Kg body weight의 3단계로 28일 반복투여 한 후 골수세포와 소핵 시험에서 병행하여 관찰하였을 때 소핵의 유발은 관찰할 수 없었으나 전 적혈구당 다염성 적혈구의 비율이 투여 농도에 따라 현저한 감소가 확인 되어 골수에서의 적혈구 생성과정에 영향이 있음이 확인되었으며(Maeng and Yu, 1997) 이의 결과를 비교할 때 화학물질의 구조적 차에 의해 변이원성 및 소핵시험의 결과에서도 크게 차이를 나타내고 있다.

Rat를 이용한 급성흡입독성에서는 동물에 특이한 증상은 관찰되지 않았으며 과반수치사농도 LC_{50} 은 14,374 ppm(95 % 신뢰한계; 13,624 - 15,596 ppm)으로 평가되어 우리 나라의 환경처 유독물 분류기준(환경부, 1994) 즉, LC_{50} 가 2,000 ppm이하이면 유독물, 100 ppm이하는 특정유독물질로 분류하고 있어 이를 기준으로 할 때 1-BP는 유독물질로 분류될 수 없는 대체로 독성이 낮은 물질로 평가되었다.

이와 유사 구조의 화합물인 2-BP의 경우 LD_{50} (Mouse, 경구)는 4,837 mg/Kg(RTECS, 1995), Rat의 경구시험에서 2,000 mg/Kg이상(Hita Research Laboratory, 1995; 화학연구소, 1995), LC_{50} 에 있어서는 mammal의 흡입경우 36 gm/m³ (RTECS, 1995), Mouse의 흡입시 31,171 ppm (Kim HY et al., 1996)이었으며, SD Rat를 이용 급성경구독성시험 결과 체중 증가 억제와 함께 활동력 저하, 호흡수 감소 보행실조 및 졸음 등의 증세를 보였으나 생식기나 다른 장기에 대한 급성독성은 거의 없는 것으로 보고되었다(화학연구소, 1995).

이러한 결과들을 종합해볼 때 bromopropane류의 급성흡입독성은 B·T·X 등 일반 유기용제류에 비해 매우 낮은 결과를 보였다.

8주간 반복투여 흡입독성에서도 폭로기간 중 동물에 특이한 임상적 소견은 보이지 않았으나, 1,800 ppm군에서 폭로 4-5주 경과 후 체중의 감소현상이 관찰되었으며, 사료섭취량은 대조군에 비해 다소 증가하였으나 유의차는 관찰되지 않았다.

폭로 종료후 뇨검사결과 탄수화물 대사기능의 지표로 사용되어지는 ketones의 수치에서 나타나듯이 50 ppm군에서 대조군(4.8 mg/100ml)과 유의성은 없으나 감소된 수치(4.0 mg/100ml)를 나타내었다. 300 ppm군(5.67 mg/100ml)과 1,800 ppm군(7.71 mg/100ml, $p<0.05$)에서는 ketones의 수치가 대사기능 이상시 나타나는 증가를 보여 이는 사료 섭취후 체내에서 영양분을 에너지의 일부로 활용하지 못하고 그대로 배설하여 체중의 감소를 보인 것으로 판단되어진다. 암컷의 경우는 수컷과 달리 50 ppm군과 300 ppm군 모두에서 폭로 초기부터 대조군에 비해 체중 감소 경향을 보였고 1,800 ppm군은 폭로 6일 후부터 증가하다가 21일 후부터 감소하기 시작하여 폭로 27일 후부터 폭로 종료일까지 유의성($0.05<p<0.001$)있게 감소하는 결과를 나타내었다. 사료섭취량의 경우 대조군과 폭로군간의 비교시 1군과 2군은 시험 전기간에 걸쳐 거의 동일한 양의 사료를 섭취하였으나 1,800 ppm군에서의 사료섭취량은 폭로 21일까지 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내어, 수컷과 동일하게 사료섭취량과 체중변화와의 연관성은 없는 것으로 판단되었다. 1,800 ppm군은 수컷과 동일하게 ketones의 수치가 대조군(2.6 mg/100ml)에 비해 높게 나타나(8.09 mg/100ml, $p<0.001$) 대사기능의 부전에 의한 체중감소로 연결되어진 것으로 판단되어진다.

1,800 ppm군에서는 수컷과 암컷의 간장 상대중량이 대조군에 비해 유의성있는 증가($p<0.001$)는 간장에 대한 독성가능성을 예견하였으나, 혈액학적 검사에서 간 기능 지표인 ALT, AST 및 LDH의 수치가 유의성있는 감소 결과를 보였으나 이는 모두 정상 범주내의 수치를 나타내었으므로 병변으로 평가되는 수준으로 판단되지는 않았다.

정소와 난소의 상대중량 측정에서는 1,800 ppm군에서 대조군과 비교 시 유의성 있는 증가($p<0.01$)를 나타내었으나 부검소견 결과 정소와 난소의 위축이 관찰되지 않았고 병리조직 검사결과 대조군과 비교해 특이한 병변은 관찰되지 않아 1-BP의 8주 반복 투여가 생식기에 영향이 없거나 낮은 것으로 판단되었다.

혈액검사 및 혈액생화학적 검사 결과 대조군과 비교하여 특이한 임상 병리소견은 관찰되지 않았으며 대체로 정상치 범위(이귀영 & 이종순, 1993 ; 이영순, 1991 ; 前島一淑 등, 1986; 谷本義文 등, 1989)의 변화를 보였다.

병리조직학적 검사에서는 2-BP의 생식독성 영향에서 볼 수 있었던 정소의 위축, 조혈기관의 장애 등은(Park 등, 1997; Yu 등, 1997) 확인되지 않았으며, 간, 신장, 뇌, 비장, 췌장, 폐장 등을 H & E 염색하여 광학 현미경으로 관찰한 결과 시험물질 노출에 따른 영향은 관찰되지 않았다. 단, 간장의 경우 hepatic lipidosis에 의한 cytoplasmic vacuolation의 경미한 변화와 신장의 경우 tubular casts가 보이는 nephrophthy가 일부에서 확인되었으나 이는 시험물질의 농도 의존적 변화로 판단할 수는 없었으며, 실험동물의 가령에 따른 생리적 현상에 의해 일어날 수 있는 소견(Gary 등, 1990)으로 판단되었다.

그러나 이와 유사한 화학적 구조를 갖고 있는 2-BP의 경우 이를 세정제로 취급한 작업공정에서 여성근로자의 난소기능 부전증과 남성근로자의 정자생성기능 저하증 등의 영향이 있음이 역학조사에서 확인되었으며(Kim 등, 1996; Park 등, 1997), Rat를 이용한 동물실험에서도 생식독성이 매우 강한 물질로 확인된 바 있으며(Yu 등, 1997; Lim 등, 1997), SD Rat를 이용하여 28일간 복강투여에서(125 mg/Kg, 250 mg/Kg, 500 mg/Kg body weight)는 250 mg/Kg body weight 농도군 이상에서 체중의 감소와 수컷의 정소 및 세정관의 위축, 정원세포와 정모세포의 괴사로 정자생성에 현저한 장애가 발견되었으며, 조혈기에도 영향을 끼쳐 백혈구 감소증과 적혈구의 부동세포증, 정적혈구성 빈혈,

그리고 골수의 적혈구 생성에 대한 장애 등이 발생되었으나 생식기와 조혈기를 제외한 간장, 신장, 뇌하수체 등 기타 장기에는 뚜렷한 영향이 나타나지 않았다고 하였으며(Yu 등, 1997), 흡입독성 연구에서도 Ichihara 등(1996)은 Wistar male rats를 이용 1일 8시간으로 300, 1000 ppm에서 9주간, 그리고 3000 ppm은 11일 동안 전신흡입폭로 결과 300 ppm군과 1000 ppm군의 실험동물 체중 감소 (6.7% 과 18.1%)와 각종 장기중 고환과 부고환의 무게가 현격히 감소 (고환 경우 50%이상) 되었으며, 정자수에 있어서도 대조군에 비해 폭로군은 37% 이상 감소를 나타내었고, 혈구수 검사에서도 300 ppm 폭로군의 경우 적혈구와 혈소판이 4.08% 및 12.6% 이상 감소하였으며, 백혈구 경우는 300 ppm군에서는 증가 (9.5%) 하였으나 1,000 ppm군 이상부터는 38.5%이상의 감소를 나타내었다 (Ichihara 등, 1996)고 보고하였다.

Lim 등(1997)은 2-BP의 생식기능 시험을 위해 암컷 SD Rat를 이용 14일간 복강투여(300 mg/Kg, 600 mg/Kg, 900 mg/Kg body weight) 결과 암컷의 생리 주기(정상 4-5일)가 현저히 지연되고, 900 mg/Kg군에선 11일의 생리주기를 보여주어 사람에서 나타난 2차적 무월경증과 비슷한 증상을 보였으며, 시험물질이 투여된 동물의 암컷과 수컷을 교미시킨 후 임신율, 태아수 등을 관찰한 결과 농도의 차이에 따른 임신율과 태아수의 감소를 볼 수 있었다. 그리고 간장이나 신장, 비장 등의 장기 무게의 변화는 관찰되지 않았으나 난소의 위축은 관찰되었다 (Lim 등, 1997).

또한 이와 유사한 화학구조를 갖고있는 물질들 중 dibromochloropropane(DBCP)의 경우 Whorton 등(1983, 1982)은 이물질의 폭로에 의해 남자의 정자수 감소 영향이 있음을 보고하였으며, Rao 등 (1981, 1982)은 동물실험을 통하여 생식독성을 확인하였다고 발표했다.

이러한 결과들을 비교해 볼 때 동일한 화학식을 갖고 있으나 브롬이 붙은 위치, 즉 구조적 차이에 의해 독성의 영향이 크게 다르게 나타나고 있음을 볼 수 있었다.

물론 bromopropane의 독성은 생체 흡입시 대사과정에서 화합물질로부터 브롬이 유리되어(Tachizawa, 1982; Moon 등, 1996) 브롬에 의한 독성으로 볼 수 있으며 화학구조적 측면에서 볼 때 2-BP는 1-BP보다 브롬의 결합력이 낮아 1-BP에 비해 쉽게 브롬(Br)이 분리될 수 있다는 것이다. 역으로 말하면 1-BP가 구조적으로 더욱 안정한 화합물로 분류될 수 있으며 이로 인해 독성의 영향도 차이를 나타내고 있는 것으로 평가되어진다.

따라서 1-BP의 8주간 반복투여에 의한 혈액 및 혈액생화학, 병리조직학적 검사에서는 2-BP의 흡입폭로시 나타나는 생식기의 변성과 조혈기 장애에 대한 영향은 없거나 매우 낮은 것으로 판단되며, 300 ppm이하의 군에서는 생체에 특이한 영향을 미치지 않은 것으로 보아 1-BP는 우리 나라 환경부의 유독물 분류기준(1994)에 의한 유독물질이나 특정 유독물질에 해당되지 않는 물질로 평가되어 졌다.

체내로 흡수되는 유해화학물질, 환경오염물질 및 약물(drug) 등과 같은 이물질들(xenobiotics)은 체내의 특정한 효소들에 의해서 대사변형을 일으켜 해독대사(detoxify)되는 반면, 일부는 흡수된 본래의 물질 보다 독성이 큰 대사산물로 전환되어 체내의 여러 기관에 해로운 작용을 하는데, 이와같이 이물질 대사에 있어서 많은 작용을 하는 효소 중의 하나가 P-450이다(Lu와 West, 1980). P-450은 함량에 따른 정도의 차이는 있으나 체내의 전반적인 기관(organ)에 분포하고 있으며, 이물질 뿐만 아니라 생체 구성물질인 hormone, prostaglandine, fatty acid와 steroids 등의 대사에도 작용하는 것으로 알려져 있다.

P-450의 발현은 종(species), 성별(sex) 및 폭로물질 등에 따라서 많은 차이를 보여 아미노산의 서열에 근거를 두어 gene families에 의해서 분류하며(Nebert와 Gonzalez, 1987) 사람, 동물 및 미생물 등에서 현재까지 밝혀진 P-450 superfamily의 종류만도 수백종에 이른다(Nelson 등, 1996).

따라서 금번 연구에서는 이물질과 생체내 구성물질의 대사와 관련하여 hydroxylation, sulfoxidation, N-, O-, S-dealkylation, peroxidation 등과 같은 다양한 반응을 촉매 하므로 mixed function oxidase(MFO)라고도 일컬어지는 P-450이 1-BP의 대사에 어떠한 작용을 하는지를 파악하고자 하였다.

먼저, 1-BP의 폭로농도에 따른 간의 microsomal 단백질 함량의 변화를 관찰한 결과, 암, 수 50 ppm군에서는 대조군보다 감소된 측정치를 보였으나, 폭로농도의 증가와 더불어서 단백질의 함량도 증가되는 경향을 보였다. 이러한 현상은 이물질의 체내 유입에 따른 자기방어측면에서의 반응이라고 볼 수 있다.

P-450은 세포질 망상조직에 b_5 와 함께 single polypeptide의 heme 단백질로 존재하는 독특한 단백질로서 이물질 대사에 관여하는데, 1-BP를 흡입 폭로시킨 후 간의 microsomes에 있어서 P-450의 총 함량을 측정한 결과, 대조군의 측정치 보다 폭로군에서 감소된 측정치를 보였으나 통계학적으로 유의성은 없었다($p>0.05$). P-450의 함량은 식이, 유전적인 요인, 종, 가계(strain), 성별, 연령 및 폭로물질의 종류 등에 따라서 함량의 차이를 보이는데(Ciaccio와 Halpert, 1989), 금번 연구에서는 P-450의 함량에 영향을 줄 수 있는 요인인 종, 식이, 연령 등을 통제한 후 나타난 연구결과로서 1-BP에 의해서 P-450의 함량이 감소되는 것을 관찰하였고, 이러한 현상은 간에 존재하는 이물질 대사 효소인, phase I 효소의 작용이 감소됨으로서 체내에 흡수되는 기타의 유해화학물질 뿐만 아니라 생체 구성물질의 대사를 억제시켜 간장에 영향을 초래하는 것으로 생각된다.

간의 microsomes에 존재하는 P-450은 여러 종류의 동위효소로 구성되어 있으며, 이들 효소의 구조적인 특성에 있어서도 아미노산의 결합순서가 차이를 보이며(Ryan 등, 1982), 이들 각각의 동위효소는 기질에 대한 작용 특이성 및 선택성을 가지고 있다. 따라서 금번 연구에서는 1-BP의 대사와 관련하여 어떤 종류의 P-450 동위효소가 관여하는지를 보기 위하여 P-4501A1/2, P-4502B1/2 및 P-4502E1 형태의 동위효소에 선택성을 보이는 EROD, PROD 및 pNPH 등의 촉매효소의 활성도를 측정하였다.

그 결과, 통계학적인 유의성은 없었으나 PROD와 pNPH의 활성도가 1-BP의 폭로량 증가와 더불어 증가되는 경향을 보여, P-4502B1/2와 P-4502E1 동위효소가 1-BP의 대사에 관여하는 것이 아닌가 생각된다. 물론, 대사산물의 배설량을 측정하지 않아 P-450과의 상호관계를 설명할 수 없고, 단일세포성향체를 이용한 면역항체 실험을 수행하지 않아서 단정하기 어려운 제한점은 있다.

시험물질에 대해 세포성 면역계에 미치는 영향 검토에 있어서는 일반적으로 유해인자에 폭로되는 경우 생체는 이들에 대한 영향을 최소화 하기 위해 여러 가지 신체 방어기전(natural defence mechanism)이 일어난다(Abbas 등, 1991). 이중 면역기능이 많은 역할을 담당하는 것으로 알려져 있고, 세포성 면역과 체액성 면역을 저하시킨다는 보고도 있다(Koller, 1977; Gaworski, 1978).

면역독성에 있어 1-BP에 폭로될 경우 생체내에서 일어날 수 있는 면역반응 중 세포성 면역을 알아보기 위해 T cell의 아형인 CD4, CD8 cell, NK cell의 비율을 측정한 결과 T 임파구의 기능에 따라 T 임파구의 아형은 서로 다른 세포표식단백을 갖는다. 예로 Helper T cell은 주로 CD4를 나타내고, Suppressor/Cytotoxic T cell은 주로 CD8을 나타낸다.

CD4 cell은 Class II MHC(major histocompatibility complex)와 항원을 인식하여 활성화되나(Bierer, 1989; Janeway, 1992), 본 연구에서는 CD4 cell에서 암, 수 모두 폭로군과 대조군간에 유의한 차이를 보이지

않았으며, CD4 cell은 CD8 cell에서와 같이 암수 모두 폭로군과 대조군 간에도 큰 차이를 보이지 않았다. CD8 cell은 Class I MHC와 결합하고 있는 세포 표층상의 항원을 인식하는데 일반적으로 virus 감염세포의 파괴 또는 암세포 감시기구에 있어서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다(Brideau, 1980; Barclay, 1981).

면역시험에 사용한 NKR-P1A항체는 rat leukocyte에 대한 NK cell의 항체로서 주로 혈류중에 존재하고 감각되지 않은 상태에서 항종양 활성이나 항체 생산계에 대한 조절작용을 가지는 것으로 알려져 있으며(Kraus, 1996), 본 연구 결과 CD4, CD8 cell에서는 폭로농도에 따른 변동이 없는 것으로 나타났으나, NK cell에서는 암컷 rat에서 폭로농도에 따라 감소하는 경향을 보였고, 1,800 ppm에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 이 결과는 최근에 谷川 武등이 발표한 유기용제 작업자에게서 NK cell이 감소한다는 연구(谷川 등, 1995)의 내용과 유사함을 보였다.

시험물질의 폭로에 의한 실험동물의 후각(嗅覺)에 미치는 이성(異性)의 기호성(嗜好性)등 신경행동학적 영향을 검토하기 위해 대조군과 폭로군의 실험동물 뇨를 이용하여 이성에 대한 기호성을 조사하였다.

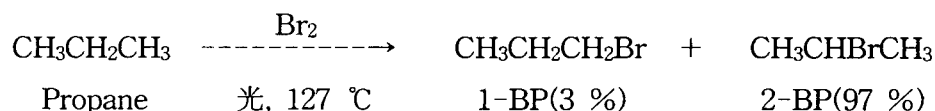
Rats나 mice의 이성(異性)에 대한 기호성(嗜好性) 조사는 이성(異性)의 뇨냄새를 맡으므로써 수컷은 암컷의 발정상태를(Hayashi, 1974; Carr, 1965; Rose, 1975), 암컷은 수컷의 정상 혹은 거세(去勢)상태를 판단하는 방법으로 사용되고 있다(Bronson, 1971; Scott, 1970; Jemiolo, 1970; Ninomiya, 1988; Hayashi, 1979).

또한 이성(異性)의 기호성(嗜好性) 외에 개체간의 인식 역시 냄새를 통하여 판단하는 방법도 연구되고 있으며(Hayashi, 1979; Novotny, 1985; Hayashi, 1983), 이들의 연구에서는 냄새의 지표로서 뇨와 성선 분비물(性腺分泌物)을 사용하였다. 본 연구에서는 후각에 대한 1-BP의 흡입폭로 영향으로서, 이성(異性)의 뇨 냄새의 지표로서 신경행동학적 실험

을 통하여 평가하였다. 1-BP의 폭로를 받지 않은 대조군은 뚜렷하게 異性의 뇨냄새를 기호(嗜好)하는 것으로 나타났으나, 폭로군은 대조군에 비해 기호성(嗜好性)이 다소 낮으나 통계적 유의차는 없는 것으로 평가되었다.

따라서 1-BP는 흡입폭로에 따른 실험동물의 후각(嗅覺)으로 이성의 뇨 냄새 판별을 통한 기호성(嗜好性)에 관한 신경 행동학적 영향이나 관련성은 없거나 낮은 것으로 나타났다.

1-BP와 2-BP의 제조 방법과 물리화학적 측면에서 차이점을 비교하면, 제조방법은 여러종류가 있을수 있으나 대표적 방법으로 프로판($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$)과 브롬(Br_2)을 127°C , 광원노출 조건에서 합성하는 방법으로 이때 생성되는 1-BP와 2-BP의 수율은 3 %와 97 %정도의 비율로 합성된다(Morrison, 1975).

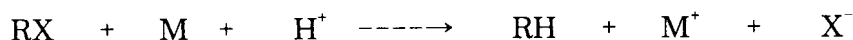


또한 합성된 화합물질의 브롬의 결합해리(結合解離)에너지 ΔH [Kcal/mole]를 비교해 보면 1-BP의 경우 69 Kcal/mole이나 2-BP의 경우 68 Kcal/mole로 2-BP가 1-BP 보다 Br의 해리가 쉽게 일어날 수 있으며, 1-BP가 더욱 안정한 화합물임을 뜻한다.

그러나 이는 결합해리에너지 ΔH 를 비교한 것으로 결합세기의 척도인 결합에너지 E [Kcal/mole]의 경우는 더욱 크게 다를수 있다. 왜냐하면 화합물의 구조에 있어 11개의 분자가 모여 화합물을 형성하므로 이의 해리는 분리되기 쉬운쪽부터 일어나며 결합력은 10개의 원자가 각각 순차적으로 절단되어 10개의 다른 결합 해리에너지가 얻어지기 때문이다.

예를들면 메탄(CH₄)의 경우 분자가 완전(5개의 원자) 해리하는데의 결합해리에너지 ΔH는 397 [Kcal/mole]이나 탄소-수소(C-H)의 결합에너지 E는 99 [Kcal/mole]이다(Morrison, 1975).

또한 할로젠화합물질(RX)은 산성용액에서 금속(M)과 반응하여 환원반응이 일어날 수 있으며 특히 알루미늄(Al), 리튬(Li), 마그네슘(Mg), 아연(Zn), 구리(Cu)등과 반응하여 독성이 강한 브롬화수소(HBr)가 유리될수 있는 성질을 갖고 있다.



따라서 할로젠화합물의 안정성(安定性)을 위해서는 저장이나 취급시 금속이 아닌 유리나 비반응성 수지등의 비환원성 물질을 사용토록하고 산 종류의 접촉도 피해야 할것이다.

따라서 본 연구 결과를 종합하여 볼 때 1,800 ppm군에서는 다소 체중의 감소와 간장의 무게 증가 및 세포성 면역계에서 NK cell의 감소 경향이 있었으며, 시험물질이 대사에 있어 cytochrome P-450B1/2와 P-450E1 동위효소가 관여하는 것으로 측정되었으나 이는 일반 유기용제류에서 나타나는 현상으로 평가되어지며, 변이원성을 중심으로 한 유전독성과 급성흡입독성, 반복투여흡입독성, 세포성 면역에 미치는 영향 및 후각(嗅覺)에 미치는 이성(異性)의 기호성(嗜好性)등 신경행동학적 영향 등의 연구 결과에서는 1-BP가 2-BP에 기준하여 독성이 매우 낮고 benzene, toluene, xylene, trichloroethylene, trichloroethane 등 일반 유기용제류에 비해서도 비교적 독성이 낮은 결과를 보였다.

반면 오존 파괴지수나 지구 온난화 계수가 다른 유기용제류에 비해 매우 낮아 환경보호 측면에서 매우 효과적이며, 난연성과 휘발성, 세정력등 용제나 세정제로서 갖추어야 할 우수한 물리화학적 특성을 갖고 있다는 점에서 본 1-BP의 독성연구 결과는 매우 흥미로운 결과로 보여지며 향후 새로운 대체 세정제로서 사용해도 사람에 유해하지 않을 것인지에 대해 그 타당성 유무를 더욱 면밀히 규명해 볼 가치가 있는 물질로 판단되었다.

이를 위해서는 앞으로 사람에 대한 임상적 소견과, 동물실험에서도 장기독성인 만성독성 및 발암성시험과, 신경독성, 차세대 번식독성, 생식독성, 최기형성시험등 다방면의 안전성 검토가 충분히 이루어져야 할것이다.

V. 결 론

S.D Rat를 이용 1-bromopropane(1-BP)을 시험물질로하여 4시간 폭로의 급성흡입독성과, 1일 6시간, 주 5일, 8주간의 흡입에 의한 독성실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 살모넬라균주 및 대장균을 이용한 미생물 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 나타났으며, 8주간 시험물질에 흡입 폭로된 Rat의 골수세포를 이용한 소핵시험에서도 시험물질 투여군 모두에서 소핵의 유발은 관찰되지 않았다.
2. 4시간 전신폭로에 의한 급성흡입시험에서는 실험동물에 특이한 임상적 소견 및 병리조직학적 이상소견이 관찰되지 않았으며 과반수치사농도(LC₅₀)는 14,374 ppm(95 % 신뢰한계; 13,624-15,596 ppm)으로 산출되었다.
3. 반복투여 흡입시험에서 1,800 ppm군 암,수 모두의 체중 감소와, 간장의 상대무게가 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 사료섭취량, 뇨 및 혈액과 혈액생화학적 검사에서는 정상적 범주내의 결과를 나타내었으며, 폐장, 간장, 신장, 비장, 췌장 등 병리 조직검사에서 대조군과 비교하여 특이한 병변과 정소, 난소의 위축 및 조혈기관의 장애등도 관찰되지 않았다.
4. Cytochrome P-450 의존성 촉매효소의 활성화도 변화 검토 결과 1-BP의 대사에 Cytochrome P-4502B1/2와 P-4502E1 동위효소가 관여하는 것으로 측정되었다.

5. 세포성 면역계에 미치는 영향 검토에서 암컷 Rat의 경우 CD4⁺ T cell과 CD8⁺ T cell이 대조군과 비교하여 폭로군이 전반적으로 낮은 결과를 보였으나 암, 수 모두 유의차는 없었으며, NK cell의 경우 1,800 ppm군의 암컷 Rat에서 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).
6. 1-BP에 폭로된 실험동물의 후각(嗅覺)에 의한 암, 수 상호 이성(異姓)의 뇨(尿)냄새의 기호성(嗜好性) 검사를 통해 신경행동학적 영향을 검토한 결과 시험물질 및 폭로농도에 의한 의존성은 나타나지 않았다.

이상의 결과 1-BP의 LC₅₀는 14,374 ppm, 8주간 전신폭로에 의한 반폭투여시 S.D Rat에 있어서 돌연변이의 유발 및 후각에 의한 신경행동학적 영향은 나타나지 않았으며, 임상 및 병리학적 검사에서도 특이한 병변은 관찰되지 않았으나, 암컷 1800 ppm군에서 NK cell의 세포성 면역계에 다소 영향을 미쳤다.

그리고 1-BP의 대사에는 Cytochrome P-4502B1/2와 P-4502E1 동위효소가 관여하는 것으로 측정되었다.

IV. 참고문헌

1. International Register of Potentially Toxic Chemicals(IRPTC), Databank, 1994
2. 유해화학물질관리 종합계획, 환경부, 1996
3. 한국화학연구소, 기존화학물질의 안전성평가 계획수립, 1997
4. Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer, 1985
5. Montreal Protocol on Substances that Delete the Ozone Layer, 1987
6. Blake,D.V. and Mergner,G.W. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 30 : 396, 1974
7. Paulet,G.et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 34 : 197, 1975
8. Kim YH. et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. Scand J Work Environ Health, 22:387-91, 1996
9. Park JS. et al. An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea : Epidemiological survey. J. Occup. Health, 39:138-143, 1997
10. Yu I. J., Chung Y. H., Lim C. H., Maeng S. H., Lee J. Y., Kim H. Y., Lee S . J., Moon Y. H., Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. Scand. J. Work Environ. Health., 23, 281-8, 1997
11. 노동부, 고시 제97-65호. 화학물질 및 물리적인자의 노출기준, 1998
12. Environmental Chemicals Data and Information Network (ECDIN), 1996
13. ALBEMARLE Co. USA, MSDS of 1-bromopropane, 1996
14. 日本化學工業日報社, 1995

15. Chemical Week, The Chemical Week Buyers', 1996
16. Sax, N. I. : Dangerous Properties of Industrial Materials, p. 923,
Van Nostrand Reinhold, New York, 1968
17. Irish, D.D : Aliphatic Halogenated Hydrocarbons, in Industrial
Hygiene and Toxicology, vol.2. ed., by Patty, F. A., p.1249,
Interscience, New York, 1962
18. Clayton, G.D. and F.E. Clayton(eds.). Patty's Industrial Hygiene
and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New
York: John Wiley Sons, 1981-1982
19. Tachizawa H et al; Mol Pharmacol 22 (3): 745, 1982
20. 加藤圭一 ら, アスファルト抽出及び機械部品洗浄職場における
1-ブロモプロパン暴露, 日本産業衛生学雑誌 第39巻 S328, 1997
21. 竹内康浩 ら, 2-ブロモプロパンの生殖毒性と1-ブロモプロパンの
神経毒性, 日本産業衛生学雑誌 第39巻 A135, 1997
22. 労働省 化学物質調査課, 安衛法に おける 変異原性試験, 中央労働
災害防止協会
23. Maron, D.M. and Ames, B.N. Revised methods for the Salmonella
mutagenicity test. Mutation Res. 113, 173-215, 1983
24. OECD, OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS.
第一法規出版株式会社. 1981
25. The Collaborative Study Group for the Micronucleus Test, Single
versus multiple dosing in the micronucleus test: The summary of
the fourth collaborative study by CSGMT/JEMS. MMS,
Mutation Res. 234, 205-222, 1990
26. Kastenbaum M.A., Bowman, K.O. Tables for determining the
statistical significance of mutation frequencies. Mutation Res. 9,
527-549, 1970

27. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pober, J.S. : Cellular and molecular immunology, Chapter 2: 13-33, 1991
28. Koller, L.D., Exon, J.H. and Arbogast, B. : Methylmercury, Effect on serum enzymes and humoral antibody. J. Toxicol. Environ. Health. 2: 1115-1123, 1977
29. Gaworski, C. L. and sharma, R.R : The effects of heavy metals on ^3H - thymidine uptake in lymphocytes. Toxicol Appl. Pharmacol. 46: 305-313, 1978
30. Bierer, B.E, and Sleckman, S.E. : The biologic roles of CD2, CD4, and CD8 in T-cell activation. Annu. Rev. Immunol. 7, 579-599, 1989
31. Janeway, Jr : The T cell receptor as a multicomponent signalling machine: CD4/CD8 coreceptors and CD45 in T cell activation. Annu. Rev. Immunol. 10: 645-674, 1992
32. Brideau, R.J., Carter, P.B., McMaster, W.R. and Williams. : Two subsets of rat T lymphocytes defined with monoclonal antibodies. Eur. J. Immunol. 10: 609-615, 1980
33. Barclay, A. N. : The localization of populations of lymphocytes defined by monoclonal antibodies in rat lymphoid tissues. Immunology. 42: 593-600, 1981
34. Kraus, E., Lambracht, D., Wonigeit, K, and Hunig, T. : Negative regulation of rat natural killer cell activity by major histocompatibility complex class I recognition. Eur. J. Immunol. 26: 2582-2586, 1996
35. 谷川 武, 荒記 俊一, 横山 和仁, 中田 光紀, 有機溶剤作業における NK, T 及び B 細胞数の 変動, 日本産業衛生學會誌, 37巻, 1995
36. OECD Guidelines for Testing of Chemicals. 1995
37. 後藤 稠. 産業中毒便覧. 1994

38. Hayashi S. and Kimura T. *Physiol. Behav.*, 13, 563-567, 1974.
39. Carr W. J., et al. *Physiol. Psychol.*, 59: 370-377, 1965
40. Rose E. and L. C. Drickamer. *Bull. Psychonom. Soc.*, 5, 84-86, 1975
41. Bronson F. H. and D. Caroom. *J. Reprod. Fert.*, 25: 279-282, 1971
42. Scott J. W. and D. W. Pfaff. *Physiol. Behav.*, 5, 407-411, 1970.
43. Jemiole B., et al. *Anim. Behav.*, 33, 1114-1118, 1970
44. Ninomiya K. and Kimura T. *Physiology & Behavior*, 44, 791-795, 1988
45. Hayashi S. *Physiology & Behavior*, 23, 967-969, 1979
46. Novotny M., et al. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 2059-2061, 1985
47. Hayashi S. and Kimura T. *Anim. Behav.*, 31, 81-85, 1983
48. Park KH and Kim CR. Induction of the different forms cytochrome P-450 isozymes and comparison of aryl hydrocarbon hydroxylase levels on rat tissues by chemical treatment. *Korean Biochem J*, 17:10-19, 1984
49. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurment with folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:401-404, 1951
50. Omura T and Sato R. The carbon monooxide binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein natural. *J Biol Chem*, 239:2370-2378, 1964
51. Werringloar J and Estabrook NR. Heterogeneity of liver microsomal cytochrome P-450: The spectral characterization of reactants with reduced cytochrome P-450. *Arch Biochem Biophys*, 167:270-286, 1975

52. Klotz AV, Stegeman JJ, Walsh C. An alternative 7-ethoxyresolufin O-deethylase activity assay: A continuous visible spectrophotometric methods for measurement of cytochrome P-450 monooxygenase activity. *Anal Biochem*, 140:138-145, 1984
53. Koop DR. Hydroxylation of p-Nitrophenol by rabbit ethanol inducible cytochrome P-450 isozyme 3a. *Mol Pharmacol*, 29:339-404, 1986
54. 이귀영, 이종순, 임상병리과일, 의학문화사, 71-878, 1993
55. 이영순, 실험동물의학, 508-512, 1991
56. 前島一淑, 他, 新實驗動物學, 朝倉書店, 190-191, 1986
57. 谷本義文, 他, Biological reference data book on experimental animals, soft science, 96-217, 1989
58. Gary, A. B., Scot, L. E., Michael R. E., Charles A. M. Jr., and Willam F. M., *Pathology of the Fisher Rat*. Academic press, New York, 1990
61. Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Chung YH, et al. Effects of 2-bromopropane on the female reproductive function in Sprague-Dawley rats, *Ind Health*, 35, 1997
62. Shirasu Y. et al. *Environmental Toxicology: Method and Safety Evaluation*, 1975
63. 환경처, 유독물 분류기준. 1994
64. Whorton MD. Foliar De: Mutagenicity. carcinogenicity and reproductive effects of dibromochloropropane(DBCP) *Mutat Res*, 1983
65. Wyrobek AJ et al: Human sperm morphology testing: Description of a reliable method and its statistical power. Pages 527-541 in: Bandbury Report 13: Indicators of Genotoxic Exposure. Cold Spring Harbor Laboratories, 1982

66. Rao KS, Burek FJ, John JA, Schwetz BA, Bell TJ. Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in the F344 rat. *Toxicol Appl pharmacol*, 1981
67. Rao KS, Burek FJ, John JA, et al. Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in male rabbits *Fundam Appl Toxicol*, 1982
68. 화학연구소 안전성센터, Solvent 5200 혼합용매의 살모넬라균을 이용한 복귀돌연변이시험. 1995
69. 화학연구소 안전성센터, Solvent 5200 혼합용매의 CHO-K1 세포를 이용한 염색체이상시험. 1995
70. Maeng S.H and Yu IJ, Mutagenicity of 2-bromopropane, *Industrial Health*, 35: 87-95, 1997
71. 화학연구소 안전성센터, Solvent 5200 혼합용매의 랫트에 있어서의 급성경구독성시험, 1995
72. EPA TSCA CHEMICAL INVENTORY , JUNE 1993
73. Hallenbeck, WH. Quantitative risk assessment for environmental and occupational health, 2nd edition. pp 105-146, 1993
74. Ichihara G, Aseda, N, Kumazawa T, Tagawa Y, Kamijima M, Yu X, Kondo H, Nakajima T, Yu IJ, Moon YH, Hisanaga N, Takeuchi Y. Testicular toxicity of 2-bromopropane. *J. Occup. Health*, 38:205-206, 1996
75. Kim HY, Chung YH, Yi GH, Kim JG, Yu IJ. LC50 of 2-bromopropane, *Industrial Health*, 34: 403-407, 1996
76. Moon CS et al., Diffusive sampling and urinalysis for 2-bromopropane exposure monitoring, *Japan Society for Industrial Hygiene Health*, K17, 1996

77. 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
78. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), RTECS number TX4111000, 1995
79. Roger O et al., Concepts in Inhalation Toxicology, Scend Edition., Taylor & Francis. 1995
80. Morrison RT & Boyd RN. Organic Chemistry, Third edition. Allyn and Bacon Inc. 1977

IV. Appendixes

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

Exposed time (min)	Group 1 (11000 ppm)	Group 2 (13000 ppm)	Group 3 (15000 ppm)	Group 4 (17000 ppm)
0	0	0	0	0
15	34.1228	15.028	59.0962	429.0701
30	10415.5332	12942.2792	15544.4482	15371.9013
45	11051.7871	13221.1914	15565.6523	16297.1494
60(1h)	11111.6562	13145.1523	15513.7363	16363.9511
75	11147.5126	13156.2089	15351.2304	16368.5380
90	10969.3300	13122.3408	15275.8623	16401.7109
105	10871.5830	12997.3974	15221.9589	16400.9765
120(2h)	10945.6542	12976.0517	15145.0615	17590.1679
135	10797.3916	12953.5019	15085.0009	17704.9355
150	10960.1972	12978.3056	15003.4033	17695.1875
165	10977.4726	12997.6591	14912.0117	17680.1875
180(3h)	10966.5458	12971.7138	14768.8408	17597.8925
195	10722.2382	12948.4736	14637.7968	17517.621
210	10392.4980	12926.6582	14498.2873	17332.7695
225	10919.1635	12904.5078	14629.3730	17199.9062
240(4h)	10897.9874	12885.4482	15286.5421	17053.7968
255	3514.2891	3107.8954	4007.2589	4166.5897
270	419.5724	347.2248	586.5111	668.4721
285	13.1258	19.5212	10.9472	26.3378
300(5h)	0	0	0	0
Total mean*	10909 ± 186.0	13013 ± 104.2	15064 ± 336.0	17806 ± 587.1

* Each total mean concentration of 1-bromopropane 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 8 weeks

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)	T(℃)	RH(%)
1	Mean	23.2	37.6	22.9	36.6	23.2	37.0	23.4	38.2
	S.D.	1.61	4.52	1.56	4.94	1.58	4.30	1.60	5.40
2	Mean	23.5	45.1	23.0	45.2	23.4	44.5	23.6	44.5
	S.D.	1.2	5.9	1.2	5.80	1.2	4.80	1.40	4.10
3	Mean	24.7	45.7	24.3	46.5	24.6	44.9	25.0	46.2
	S.D.	0.85	6.67	0.86	7.43	0.89	6.62	0.93	6.57
4	Mean	23.2	40.6	22.9	40.7	23.3	39.8	23.6	42.0
	S.D.	0.74	2.76	0.75	3.09	0.75	2.48	0.80	2.84
5	Mean	25.2	49.7	24.9	49.8	25.1	49.2	25.5	49.1
	S.D.	0.44	7.6	0.47	8.1	0.35	8.5	0.48	8.1
6	Mean	24.4	56.4	23.2	55.5	23.4	55.3	23.7	53.6
	S.D.	1.08	4.39	1.22	3.8	1.04	4.63	1.46	5.04
7	Mean	23.1	47.5	22.7	47.7	23.0	46.7	23.4	45.4
	S.D.	0.94	4.57	1.00	4.51	1.08	4.77	1.33	6.00
8	Mean	22.7	50.6	22.6	49.2	22.8	48.4	23.1	46.9
	S.D.	1.39	4.17	1.64	3.66	1.65	3.98	1.88	5.46
9	Mean	22.9	47.8	22.5	47.7	22.7	48.5	23.1	47.9
	S.D.	1.92	11.20	2.02	11.94	2.06	12.09	2.27	12.92
10	Mean	21.9	46.4	21.5	47.1	21.7	47.1	22.0	46.9
	S.D.	1.21	10.45	1.04	6.54	0.86	5.86	3.45	9.41
11	Mean	22.4	49.7	21.9	51.0	22.2	48.8	22.4	49.2
	S.D.	1.39	1.83	1.24	2.47	1.28	2.16	2.36	3.47
12	Mean	23.6	35.2	23.3	35.4	23.7	36.2	24.2	35.3
	S.D.	1.61	11.5	1.74	9.76	1.70	9.26	1.72	8.86

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
13	Mean	22.4	38.8	23.1	36.6	22.8	40.1	22.5	39.7
	S.D.	1.87	14.8	4.65	10.6	3.74	8.7	2.48	9.66
14	Mean	23.4	37.4	23.6	36.5	23.5	36.8	23.9	37.1
	S.D.	1.41	10.6	1.75	8.77	1.88	9.28	1.43	7.48
15	Mean	28.8	37.5	23.0	38.6	23.1	37.6	23.3	39.4
	S.D.	1.74	8.77	1.65	11.05	2.02	10.42	1.18	9.85
16	Mean	22.7	37.4	23.1	36.5	22.9	34.8	22.8	36.1
	S.D.	1.41	10.06	1.60	8.74	1.48	9.35	1.04	8.81
17	Mean	24.3	39.2	24.2	37.8	23.9	38.6	24.0	38.5
	S.D.	0.81	7.74	0.97	10.04	1.12	8.87	0.49	9.91
18	Mean	21.6	39.7	21.5	35.7	21.9	35.5	22.5	37.1
	S.D.	1.30	7.04	1.17	4.97	1.06	4.66	1.10	4.44
19	Mean	21.7	44.6	21.6	44.2	21.9	43.1	22.5	42.5
	S.D.	1.34	10.12	1.39	8.36	1.23	7.50	1.20	4.81
20	Mean	22.6	49.4	22.4	47.5	22.6	47.3	23.1	45.6
	S.D.	0.98	2.90	1.08	3.23	1.07	2.60	0.89	2.72
21	Mean	23.1	43.9	22.8	41.1	23.1	42.6	27.7	40.6
	S.D.	1.06	5.53	1.26	5.61	1.27	5.97	1.04	5.29
22	Mean	23.3	46.7	23.0	45.2	23.2	45.2	23.9	44.4
	S.D.	1.02	2.23	1.26	3.03	1.17	2.93	1.04	3.84
23	Mean	22.9	37.5	22.5	36.6	22.8	37.1	23.5	35.3
	S.D.	1.14	4.51	1.33	4.77	1.37	4.71	1.11	5.04
24	Mean	23.1	40.5	22.6	39.2	22.8	41.2	23.8	40.0
	S.D.	1.10	4.13	1.18	4.32	1.26	5.15	1.04	3.86
25	Mean	22.4	43.4	22.2	39.1	23.3	41.5	23.2	40.5
	S.D.	0.91	4.93	0.98	2.84	1.00	4.35	0.89	3.63
26	Mean	22.7	50.1	22.5	48.5	22.5	51.1	23.7	47.4
	S.D.	1.00	3.13	1.20	3.24	1.31	5.93	0.87	4.86

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
27	Mean	24.4	51.3	24.0	50.0	24.3	49.1	24.9	45.6
	S.D.	1.16	7.86	1.0	4.98	1.11	3.61	0.72	4.11
28	Mean	25.0	53.3	24.6	52.9	24.8	53.8	25.5	50.2
	S.D.	0.61	3.86	0.77	3.42	0.75	5.06	0.59	5.23
29	Mean	24.5	53.2	24.6	49.9	24.8	49.6	25.5	46.2
	S.D.	0.77	8.20	0.64	7.33	0.63	8.35	0.48	10.2
30	Mean	24.8	48.0	24.5	48.0	25.0	46.5	25.6	43.9
	S.D.	0.78	3.81	0.81	4.21	0.58	3.45	0.47	2.51
31	Mean	23.6	46.2	22.9	47.1	23.2	46.7	23.4	42.7
	S.D.	0.49	7.65	0.28	6.88	0.37	8.12	0.36	6.31
32	Mean	24.7	41.9	25.1	42.0	24.8	41.8	25.0	43.5
	S.D.	0.66	5.28	0.39	6.04	0.31	7.66	1.00	8.82
33	Mean	23.1	40.1	23.1	37.5	23.1	38.5	23.5	38.8
	S.D.	0.29	11.10	0.29	10.5	0.29	9.08	0.29	8.46
34	Mean	21.7	43.0	21.3	41.6	21.7	44.8	22.1	39.5
	S.D.	2.28	9.73	2.41	9.44	2.33	9.14	2.17	7.24
35	Mean	20.6	41.3	20.1	40.4	20.4	41.9	21.1	40.4
	S.D.	1.85	6.69	1.93	6.59	1.60	7.23	1.74	5.87
36	Mean	21.2	39.2	20.7	38.3	21.2	39.3	21.7	38.0
	S.D.	1.67	5.89	1.97	5.95	1.72	6.41	1.65	6.01
37	Mean	21.7	43.6	21.3	42.8	21.7	43.7	22.1	42.0
	S.D.	0.99	4.48	1.05	4.86	1.00	4.72	0.94	3.86
38	Mean	22.2	54.9	21.7	55.4	22.2	54.0	22.5	54.3
	S.D.	1.20	3.97	1.35	5.16	1.18	4.22	1.11	4.00
39	Mean	21.3	49.8	20.9	50.1	21.4	49.1	21.7	49.7
	S.D.	0.91	4.53	0.90	6.44	0.78	4.94	0.74	4.39
40	Mean	21.6	47.8	21.1	49.8	21.6	48.1	21.9	48.2
	S.D.	2.5	4.83	2.73	7.68	2.56	6.54	2.69	6.45

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
41	Mean	22.6	52.3	22.2	53.2	22.7	50.9	22.9	50.3
	S.D.	0.98	5.89	1.11	6.74	1.63	5.41	0.90	5.72
42	Mean	23.7	60.4	23.3	60.1	23.8	58.6	24.1	58.4
	S.D.	0.68	3.9	0.78	4.4	0.65	4.30	0.06	5.71
43	Mean	22.7	44.7	22.2	45.3	22.7	45.3	23.0	44.5
	S.D.	1.27	3.59	1.30	4.14	1.20	4.44	1.11	5.77
44	Mean	22.6	44.2	22.3	45.6	22.6	45.9	22.9	44.2
	S.D.	1.04	8.35	1.18	8.84	1.22	7.07	1.11	7.70
45	Mean	23.6	52.0	23.1	51.8	23.4	52.7	23.8	52.7
	S.D.	0.65	3.08	0.64	3.67	0.67	3.60	0.64	3.32
46	Mean	21.2	47.9	20.7	47.3	21.3	45.2	21.6	45.6
	S.D.	0.98	7.80	0.98	9.00	0.94	5.42	0.89	5.72
47	Mean	21.9	49.3	21.6	49.5	21.8	49.2	22.3	42.4
	S.D.	1.29	4.03	1.22	5.02	1.18	5.20	1.06	8.09
48	Mean	21.8	41.8	21.5	41.1	22.0	40.8	22.4	38.6
	S.D.	1.32	8.61	1.64	8.74	1.51	7.20	1.48	6.41
49	Mean	23.3	35.4	23.0	33.6	23.2	35.6	23.5	34.9
	S.D.	1.16	7.98	1.32	8.76	1.35	8.05	1.31	7.20
50	Mean	21.5	37.7	21.2	36.9	21.8	37.1	22.0	35.9
	S.D.	1.68	12.2	1.98	11.80	1.97	9.91	2.04	8.61
51	Mean	22.6	47.0	22.3	44.7	23.1	44.7	23.4	42.7
	S.D.	1.96	10.4	1.98	8.17	1.91	8.17	1.91	8.16
52	Mean	22.3	49.4	22.1	47.0	22.6	48.1	23.0	48.2
	S.D.	1.54	3.82	1.64	5.79	1.65	3.05	1.66	2.92
53	Mean	21.8	53.5	21.2	53.5	21.6	52.5	22.0	52.6
	S.D.	1.08	2.55	0.98	4.01	0.98	2.82	0.97	1.67

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
54	Mean	21.4	54.0	21.1	51.9	21.7	52.0	21.9	48.6
	S.D.	1.98	6.10	2.25	5.71	2.20	7.62	2.12	7.66
55	Mean	22.4	48.4	22.0	46.8	22.5	47.4	22.8	45.1
	S.D.	1.50	9.00	1.69	8.50	1.67	7.80	1.56	10.6
56	Mean	21.7	39.2	21.3	40.6	22.0	36.1	22.3	35.5
	S.D.	2.37	4.60	2.62	10.7	2.58	5.10	2.63	3.98
Total	Mean	22.92	45.52	22.51	44.83	22.83	44.78	23.28	43.79
	S.D.	1.23	6.46	1.21	6.52	1.32	6.13	1.28	6.16

Appendix 3. Pressure(P) and Flow Rate(R) in inhalation chamber
for 8 weeks

Unit : P(mmH₂O), R(l/min)

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
1	Mean	-8.4	198.1	-8.1	200.4	-8.6	199.6	-8.3	199.1
	S.D.	0.04	0.42	0.08	0.57	1.16	0.61	0.84	0.18
2	Mean	-8.2	200.6	-8.2	203	-8.8	198.2	-9.7	200.7
	S.D.	0.06	0.57	0.06	0.91	0.25	0.50	0.9	0.97
3	Mean	-9.98	200.0	-10.1	202.4	-10.2	197.8	-10.2	200.7
	S.D.	0.05	0.46	0.06	0.64	0.08	0.45	0.06	0.56
4	Mean	-9.93	199.8	-10.0	201.9	-10.2	197.6	-10.2	200.7
	S.D.	0.05	0.38	0.06	0.40	0.04	0.49	0.03	0.64
5	Mean	-9.91	200.4	-9.94	198.6	-9.67	200.7	-9.48	200.3
	S.D.	0.04	0.76	0.71	0.84	0.43	1.16	0.87	1.28
6	Mean	-9.85	198	-9.99	201	-9.82	197	-9.55	200
	S.D.	0.07	1.32	0.10	1.34	0.26	0.65	1.08	0.95
7	Mean	-9.90	199.8	-10.0	201.8	-9.85	197.7	-9.52	201.1
	S.D.	0.07	0.51	0.07	0.55	0.28	0.52	1.09	0.88
8	Mean	-9.86	199.5	-10.01	201.4	-9.95	197.2	-9.60	200.5
	S.D.	0.34	0.79	0.12	0.79	0.28	0.57	1.08	0.91
9	Mean	-9.72	199.2	-9.99	200	-9.75	197.2	-9.32	199.6
	S.D.	0.52	0.57	0.04	0.50	0.37	0.54	1.10	0.94
10	Mean	-9.84	199.4	-9.91	200	-9.76	198.2	-9.45	201.6
	S.D.	0.17	0.66	0.03	0.41	0.24	0.36	0.93	0.87
11	Mean	-9.94	200.1	-9.94	201.4	-9.81	196.9	-9.76	198.3
	S.D.	0.16	0.47	0.14	0.59	0.08	2.13	0.04	2.16
12	Mean	-9.75	200.4	-10.0	202	-9.63	197.8	-9.81	194.5
	S.D.	0.54	1.51	0.10	2.11	0.30	1.53	1.14	1.63

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
13	Mean	-9.91	199.1	-10.01	201.2	-10.0	199.8	-9.97	200.4
	S.D.	0.46	0.34	1.14	0.77	0.71	0.28	0.51	0.39
14	Mean	-9.94	200.3	-9.93	199.4	-9.84	201.1	-10.01	200.4
	S.D.	0.65	1.48	0.20	1.99	0.18	1.61	1.02	0.88
15	Mean	-10.4	200.4	-10.1	201.1	-9.87	200.8	-10.5	194.9
	S.D.	0.18	1.17	0.42	0.94	0.10	1.42	2.08	1.76
16	Mean	-10.1	200.1	-9.95	198.4	-10.4	199.6	-10.8	200.4
	S.D.	0.41	1.61	0.28	1.24	0.19	1.56	1.06	1.41
17	Mean	-9.95	201.7	-9.97	200	-9.88	200	-10.3	200
	S.D.	0.07	1.33	0.35	1.50	0.24	2.33	1.26	1.00
18	Mean	-9.87	199.8	-9.98	201.6	-10.1	197.3	-9.73	200.7
	S.D.	0.08	0.65	0.07	0.70	0.08	0.49	0.07	0.57
19	Mean	-9.89	199.7	-9.95	201.4	-10.0	197.6	-9.97	200.5
	S.D.	0.48	0.60	0.09	0.80	0.20	1.75	1.75	0.97
20	Mean	-9.78	200.2	-9.98	201.7	-9.89	197.6	-9.52	200.5
	S.D.	0.27	1.42	0.06	0.80	0.23	0.51	0.33	0.52
21	Mean	-9.76	200	-9.93	202	-9.09	198	-11.6	199
	S.D.	0.27	0.77	0.10	1.01	0.31	1.10	1.52	1.72
22	Mean	-9.89	200	-10.0	202	-9.35	198	-11.7	199
	S.D.	0.08	0.75	0.08	0.70	0.33	0.33	1.53	1.14
23	Mean	-9.83	198	-9.97	201	-8.63	198	-11.5	199
	S.D.	0.17	0.72	0.09	0.69	0.30	0.46	1.56	2.02
24	Mean	-9.80	199	-9.92	201	-9.56	197	-12.4	198
	S.D.	0.12	0.65	0.06	0.76	0.08	0.71	0.06	0.70
25	Mean	-9.73	199	-9.83	201	-9.44	197	-11.8	197
	S.D.	0.13	1.67	0.12	1.69	0.15	1.63	2.23	1.74

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
26	Mean	-9.68	198	-9.76	199	-9.27	196	-11.3	197
	S.D.	0.19	2.28	0.16	2.20	0.20	2.09	1.40	3.19
27	Mean	-9.87	200	-9.90	202	-9.50	198	-11.1	200
	S.D.	0.19	0.71	0.05	0.61	0.23	1.27	1.79	1.96
28	Mean	-9.88	200	-9.66	202	-9.30	198	-11.6	199
	S.D.	0.13	0.55	0.06	0.61	0.17	0.58	1.59	1.82
29	Mean	-10.1	200	-9.96	202	-9.37	198	-11.6	199.0
	S.D.	0.28	0.67	0.07	0.79	0.15	0.54	1.54	0.94
30	Mean	-9.86	200	-9.95	201	-8.84	198	-12.5	198
	S.D.	0.08	0.00	0.05	0.45	0.07	0.00	0.03	0.00
31	Mean	-9.84	198.3	-9.94	200	-9.78	198.3	-11.4	200
	S.D.	0.43	0.67	0.05	0.83	0.11	0.67	0.21	0.33
32	Mean	-9.91	200	-9.97	200	-9.67	200	-11.1	198.3
	S.D.	0.17	0.83	0.03	0.50	0.06	0.67	0.05	1.17
33	Mean	-9.96	200	-9.94	202	-8.36	198	-9.4	201
	S.D.	0.05	0.53	1.07	0.52	0.15	0.52	1.21	1.19
34	Mean	-10.3	201	-10.5	199.9	-9.60	198	-10.5	200
	S.D.	0.42	0.82	0.35	0.73	1.43	1.37	0.96	1.16
35	Mean	-10.1	201	-10.0	202	-10.5	197	-9.23	202
	S.D.	0.22	0.73	0.08	0.80	0.27	0.50	1.00	1.01
36	Mean	-10.2	200	-10.0	202	-10.9	198	-9.80	201
	S.D.	0.11	0.63	0.07	0.75	0.31	0.66	0.81	0.86
37	Mean	-10.2	201	-10.0	202	-10.3	197	-9.40	202
	S.D.	0.17	0.50	0.04	0.64	0.38	0.47	1.03	0.87
38	Mean	-10.2	201	-10.1	202	-11.4	197	-9.40	201
	S.D.	0.15	0.65	0.07	0.73	0.19	0.69	0.09	0.53

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
39	Mean	-10.1	201	-10.1	202	-11.6	197	-9.50	202
	S.D.	0.14	0.72	0.07	0.76	0.09	0.66	0.08	0.51
40	Mean	-10.2	200	-10.1	200	-11.4	196	-9.0	201
	S.D.	0.13	0.49	0.09	0.56	0.24	0.65	0.79	0.59
41	Mean	-10.2	200	-10.1	201	-11.3	197	-10.2	201
	S.D.	0.07	0.65	0.07	0.65	0.71	0.53	1.14	1.21
42	Mean	-10.2	200	-10.1	200	-10.3	197.8	-12.6	199
	S.D.	0.09	0.47	0.07	0.58	0.19	0.42	1.7	1.46
43	Mean	-10.1	200	-10.1	202	-9.81	198	-10.1	201
	S.D.	0.19	0.78	0.09	0.68	0.85	1.34	1.06	1.01
44	Mean	-10.2	200	-10.1	202	-9.03	198	-9.67	201
	S.D.	0.07	1.24	0.07	0.67	0.57	0.77	1.15	1.15
45	Mean	-10.2	200	-10.1	200	-9.44	198	-10.1	201
	S.D.	0.13	0.75	0.07	0.72	0.01	0.68	0.75	0.61
46	Mean	-10.1	200	-10.6	202	-9.21	198	-10.1	201
	S.D.	0.10	0.32	0.05	0.54	0.10	0.40	0.05	0.55
47	Mean	-10.2	198	-9.78	199	-10.6	195	-9.2	199
	S.D.	0.12	2.62	0.24	2.64	0.47	2.67	0.84	3.07
48	Mean	-9.88	197	-9.76	199	-9.84	194	-9.64	198
	S.D.	0.34	2.94	0.21	3.16	0.31	2.87	0.86	3.66
49	Mean	-9.87	201	-9.94	203	-9.74	198	-8.36	202
	S.D.	0.27	1.41	0.18	1.89	0.35	1.39	1.08	1.39
50	Mean	-10.0	198	-9.78	199	-8.44	196	-9.38	199
	S.D.	0.26	2.65	0.44	2.69	1.34	1.91	0.81	2.93
51	Mean	-10.2	200	-9.90	202	-9.82	197	-9.84	200
	S.D.	0.37	3.52	0.63	3.75	0.73	2.71	2.10	3.69
52	Mean	-10.1	199	-9.84	201	-10.5	196	-9.98	199
	S.D.	0.39	2.74	0.62	2.78	0.51	3.06	0.31	2.58

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (50 ppm)		Group 2 (300 ppm)		Group 3 (1800 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
53	Mean	-9.95	197	-9.68	199	-11.3	194	-9.77	197
	S.D.	0.37	3.29	0.56	3.56	0.45	3.15	0.24	2.81
54	Mean	-10.0	198	-9.73	199	-11.1	194	-9.0	198
	S.D.	0.37	3.00	0.54	3.10	0.53	3.30	0.91	3.90
55	Mean	-10.1	199	-9.73	200	-9.91	196	-9.51	199
	S.D.	0.36	2.80	0.66	3.68	0.46	3.42	0.83	3.59
56	Mean	-10.1	200	-9.80	202	-10.8	196	-9.32	200
	S.D.	0.30	3.54	0.57	3.68	0.37	3.70	0.91	3.68
Total	Mean	-9.23	199.7	-9.90	201.0	-9.71	196.7	-10.15	199.7
	S.D.	0.22	1.17	0.21	1.17	0.34	1.33	0.93	1.50

Volume in chamber : 1,000 L

Appendix 4. Concentration of 1-bromopropane in inhalation chamber
for 8 weeks

Unit : ppm

Exposed day	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
1	50.12 ± 2.54	303.21 ± 12.51	1811.02 ± 21.53
2	50.29 ± 1.12	301.40 ± 7.72	1799.40 ± 23.40
5	50.27 ± 2.48	303.95 ± 22.1	1792.93 ± 54.24
6	49.94 ± 0.60	298.92 ± 5.60	1795.04 ± 25.86
7	48.82 ± 2.92	297.86 ± 8.00	1792.99 ± 43.08
8	50.29 ± 1.25	302.54 ± 11.61	1807.92 ± 26.14
9	50.42 ± 1.06	297.20 ± 4.67	1805.78 ± 31.96
12	50.71 ± 1.91	294.83 ± 10.19	1770.15 ± 52.20
13	49.64 ± 1.74	295.75 ± 7.98	1778.76 ± 48.76
14	50.44 ± 1.87	297.61 ± 9.87	1781.14 ± 47.64
15	50.84 ± 2.06	291.88 ± 10.81	1782.40 ± 44.67
16	48.74 ± 1.44	296.55 ± 8.12	1776.20 ± 49.03
19	51.54 ± 2.73	313.61 ± 15.61	1805.87 ± 60.32
20	49.64 ± 1.22	304.48 ± 7.45	1789.77 ± 29.50
21	52.31 ± 1.38	307.16 ± 6.99	1793.41 ± 38.60
22	50.68 ± 1.18	304.33 ± 7.18	1810.24 ± 28.86
23	50.14 ± 0.88	303.44 ± 6.09	1786.27 ± 26.19
26	49.37 ± 1.71	297.06 ± 7.21	1799.26 ± 29.79
27	50.13 ± 2.28	301.17 ± 11.46	1814.65 ± 59.46
28	50.11 ± 1.10	297.99 ± 5.26	1778.49 ± 9.16

Exposed day	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
29	50.36 ± 1.54	300.47 ± 6.28	1800.75 ± 25.8
30	49.77 ± 1.48	299.38 ± 7.60	1802.19 ± 31.78
33	51.54 ± 1.21	302.84 ± 5.37	1836.27 ± 26.88
34	52.41 ± 1.49	320.20 ± 10.05	1835.88 ± 35.05
35	50.02 ± 2.28	310.19 ± 16.00	1827.87 ± 25.50
36	51.05 ± 1.79	309.57 ± 5.46	1821.31 ± 21.36
37	51.15 ± 4.26	311.10 ± 6.40	1816.33 ± 25.70
40	50.15 ± 1.96	306.62 ± 11.69	1824.50 ± 61.12
41	49.85 ± 0.88	303.31 ± 11.98	1852.50 ± 16.61
42	48.67 ± 1.35	297.99 ± 8.72	1809.20 ± 36.94
43	50.35 ± 0.90	314.74 ± 5.88	1820.63 ± 15.22
44	48.73 ± 1.58	286.70 ± 6.89	1756.92 ± 38.00
47	46.58 ± 2.92	291.20 ± 15.31	1808.24 ± 82.30
48	52.74 ± 1.33	319.90 ± 7.92	1847.10 ± 36.00
49	50.50 ± 5.93	312.18 ± 36.30	1822.02 ± 142.52
50	50.35 ± 1.99	313.04 ± 15.79	1808.69 ± 59.70
51	51.82 ± 1.55	310.03 ± 9.00	1834.66 ± 47.09
54	49.20 ± 2.10	296.10 ± 15.60	1795.86 ± 48.90
55	49.87 ± 0.78	300.43 ± 6.21	1781.30 ± 31.35
56	48.98 ± 1.20	287.94 ± 8.98	1760.42 ± 35.27
Total mean	50.21 ± 1.80	302.62 ± 10.10	1803.36 ± 39.84

All values are expressed as mean ± SD.

Total exposed times were 40, 6 hours a day, 5 days a week for 8 weeks.

Appendix 5. Changes of body weight in male SD rats inhaled
1-bromopropane during the experiment

Unit : g

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
0	267.14 ± 6.22	267.25 ± 6.28	267.26 ± 6.11	267.18 ± 6.03
3	288.89 ± 13.40	294.23 ± 9.53	292.37 ± 7.22	289.21 ± 8.54
6	307.86 ± 18.46	315.98 ± 11.70	313.54 ± 9.87	307.65 ± 10.65
9	321.08 ± 20.17	328.42 ± 12.92	326.81 ± 14.81	318.64 ± 12.31
12	333.91 ± 23.62	343.12 ± 16.61	340.03 ± 16.60	329.02 ± 14.71
15	342.86 ± 23.40	352.05 ± 15.06	349.30 ± 15.44	335.48 ± 16.00
18	352.10 ± 26.87	360.27 ± 15.33	354.94 ± 15.39	340.55 ± 17.13
21	359.04 ± 27.57	367.75 ± 16.54	360.96 ± 16.27	345.52 ± 19.37
24	364.49 ± 28.05	374.36 ± 16.59	368.21 ± 18.00	350.18 ± 19.30
27	367.30 ± 28.46	377.34 ± 16.20	375.06 ± 20.59	351.02 ± 19.52
30	373.23 ± 28.72	382.62 ± 17.12	374.75 ± 26.19	353.92 ± 22.02
33	383.17 ± 29.53	392.39 ± 18.59	381.75 ± 19.16	361.55 ± 22.93
36	384.32 ± 29.17	395.10 ± 18.13	383.06 ± 19.25	360.62 ± 22.10
39	393.93 ± 31.20	403.77 ± 19.53	392.05 ± 19.82	365.54 ± 23.60*
42	396.16 ± 32.96	407.49 ± 19.63	394.45 ± 19.46	362.28 ± 23.40*
45	399.28 ± 33.66	411.94 ± 20.07	397.31 ± 20.40	365.43 ± 23.23*
48	403.61 ± 34.65	416.71 ± 20.73	400.46 ± 21.04	365.90 ± 24.16*
51	405.99 ± 36.14	418.85 ± 21.22	402.10 ± 22.88	368.05 ± 24.86*
54	406.42 ± 36.73	419.72 ± 22.07	399.32 ± 23.93	370.40 ± 23.58*

All values are expressed as mean ± SD.

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

Appendix 6. Changes of body weight in female SD rats inhaled
1-bromopropane during the experiment

Unit : g

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
0	199.25 ± 3.69	199.29 ± 3.67	199.23 ± 3.77	199.41 ± 4.10
3	210.35 ± 4.15	207.90 ± 4.20	208.71 ± 3.83	209.94 ± 5.84
6	219.35 ± 5.24	215.38 ± 4.36	217.07 ± 4.07	219.49 ± 7.76
9	225.48 ± 7.16	220.87 ± 2.92	222.99 ± 5.02	227.30 ± 8.45
12	234.25 ± 7.69	226.90 ± 4.22	228.48 ± 5.14	235.52 ± 9.78
15	237.59 ± 6.52	232.90 ± 5.68	234.60 ± 4.96	239.68 ± 6.91
18	237.47 ± 5.41	234.85 ± 5.01	235.59 ± 7.25	239.38 ± 10.15
21	239.47 ± 6.01	236.90 ± 4.70	235.26 ± 5.47	237.86 ± 13.15
24	242.31 ± 8.30	238.14 ± 4.21	237.37 ± 3.87	236.69 ± 12.70
27	242.42 ± 11.24	237.57 ± 5.64	239.21 ± 5.85	234.30 ± 10.46*
30	244.35 ± 11.66	240.36 ± 6.48	241.61 ± 7.49	235.43 ± 9.34**
33	249.81 ± 10.58	246.18 ± 5.95	246.27 ± 6.57	239.16 ± 8.80*
36	250.59 ± 7.29	246.16 ± 5.26	246.66 ± 3.53	239.70 ± 9.18*
39	253.50 ± 5.98	250.09 ± 5.45	251.53 ± 5.67	242.07 ± 9.21***
42	255.32 ± 9.40	254.23 ± 7.12	253.32 ± 4.15	243.55 ± 9.86**
45	256.62 ± 10.47	256.24 ± 8.34	255.00 ± 5.21	242.85 ± 9.61*
48	257.30 ± 10.60	256.64 ± 8.80	256.39 ± 5.54	242.88 ± 9.36**
51	258.45 ± 10.86	256.29 ± 7.76	256.81 ± 5.49	245.27 ± 10.99**
54	260.59 ± 10.07	255.11 ± 8.42	254.92 ± 5.11	243.40 ± 11.24***

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control:

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Appendix 7. Changes of food consumption in male SD rats inhaled
1-bromopropane during the experiment

Unit : g/3days/rat

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
3	80.7 ± 3.14	88.2 ± 1.33	85.2 ± 3.61	80.7 ± 3.03
6	79.5 ± 5.16	77.1 ± 1.97	76.8 ± 2.73	80.4 ± 2.24
9	76.2 ± 5.28	75.3 ± 2.89	73.2 ± 6.68	85.2 ± 4.11
12	77.7 ± 18.24	82.5 ± 5.38	81.9 ± 8.72	78.9 ± 7.62
15	72.0 ± 7.45	75.6 ± 4.01	76.6 ± 5.26	76.4 ± 6.28
18	74.4 ± 10.68	78.6 ± 10.12	72.6 ± 6.24	73.2 ± 7.89
21	73.0 ± 5.59	76.4 ± 3.58	73.6 ± 7.40	75.0 ± 4.94
24	71.5 ± 7.32	76.9 ± 4.97	74.1 ± 7.21	74.3 ± 6.14
27	69.8 ± 8.03	75.0 ± 3.64	73.2 ± 5.05	71.9 ± 4.66
30	70.6 ± 6.67	74.8 ± 4.22	73.5 ± 7.05	70.3 ± 5.29
33	68.1 ± 9.12	75.3 ± 3.97	75.4 ± 6.97	74.0 ± 4.75
36	71.9 ± 5.51	76.5 ± 4.97	76.0 ± 4.50	73.2 ± 5.90
39	73.8 ± 6.55	76.5 ± 6.16	74.7 ± 6.28	71.7 ± 8.78
42	69.4 ± 5.45	73.3 ± 4.42	71.3 ± 4.41	70.5 ± 6.95
45	69.4 ± 6.64	73.9 ± 4.98	70.6 ± 6.05	68.3 ± 6.38
48	69.4 ± 5.13	73.3 ± 4.18	69.2 ± 9.62	67.0 ± 5.39
51	69.2 ± 7.00	72.1 ± 4.26	67.7 ± 8.34	68.5 ± 8.56
54	72.2 ± 4.59	74.7 ± 2.94	70.2 ± 7.08	69.6 ± 3.47
Total mean	72.71 ± 7.09	76.44 ± 4.33	74.21 ± 6.29	73.84 ± 5.69

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 8. Changes of food consumption in female SD rats inhaled
1-bromopropane during the experiment

Unit : g/3days/rat

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
3	63.0 ± 2.65	63.3 ± 1.57	61.5 ± 2.69	64.2 ± 2.38
6	58.5 ± 2.29	54.9 ± 1.15	57.9 ± 2.01	61.8 ± 2.48
9	55.2 ± 1.44	53.1 ± 2.44	57.0 ± 1.69	63.9 ± 2.43
12	63.6 ± 5.68	63.9 ± 10.73	60.9 ± 6.05	67.2 ± 6.18
15	54.4 ± 3.59	55.4 ± 4.35	58.2 ± 4.02	64.6 ± 3.66
18	56.1 ± 7.79	54.3 ± 4.44	53.7 ± 6.17	57.6 ± 10.05
21	55.1 ± 4.79	53.9 ± 3.98	53.1 ± 5.31	56.8 ± 8.90
24	55.2 ± 8.52	54.3 ± 5.16	55.0 ± 6.38	54.2 ± 7.41
27	53.2 ± 5.72	53.3 ± 3.94	53.9 ± 1.89	52.6 ± 5.61
30	55.1 ± 3.25	55.1 ± 4.86	56.7 ± 7.66	54.1 ± 4.88
33	56.5 ± 6.21	54.2 ± 5.29	52.5 ± 9.33	57.2 ± 8.62
36	56.8 ± 3.29	55.2 ± 3.31	57.1 ± 6.15	59.3 ± 4.55
39	55.8 ± 5.84	56.7 ± 4.91	56.1 ± 5.07	57.3 ± 6.21
42	53.0 ± 5.27	55.3 ± 3.93	54.3 ± 3.39	58.1 ± 10.96
45	53.0 ± 4.54	53.8 ± 5.70	54.0 ± 4.83	53.3 ± 4.59
48	51.8 ± 4.51	52.1 ± 4.42	52.5 ± 3.55	51.3 ± 5.65
51	50.2 ± 3.94	50.2 ± 5.46	50.0 ± 3.93	52.2 ± 4.56
54	53.9 ± 2.21	51.1 ± 2.27	51.6 ± 1.12	52.2 ± 4.62
Total mean	55.58 ± 4.53	55.01 ± 4.33	55.33 ± 4.51	57.66 ± 5.76

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 9. Gross Findings of necropsy in male SD rats inhaled
1-bromopropane

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 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	10	10	10
Testis 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 10. Gross Findings of necropsy in female SD rats inhaled
1-bromopropane

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 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. Absolute organ weight of male SD rats after inhaled
1-bromopropane for 8 weeks

Organ	Unit : g			
	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Thymus	0.46 ± 0.07	0.45 ± 0.07	0.46 ± 0.29	0.37 ± 0.098
Adrenal R	0.031 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.105	0.037 ± 0.013
Adrenal L	0.034 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.008	0.03 ± 0.006
Testis R	1.79 ± 0.11	1.76 ± 0.11	1.81 ± 0.17	1.74 ± 0.06
Testis L	1.78 ± 0.12	1.77 ± 0.12	1.83 ± 0.16	1.76 ± 0.05
Heart	1.36 ± 0.11	1.36 ± 0.09	1.38 ± 0.16	1.29 ± 0.09
Lung R	0.68 ± 0.12	0.63 ± 0.50	0.65 ± 0.06	0.66 ± 0.11
Lung L	1.29 ± 0.09	1.19 ± 0.12	1.28 ± 0.105	1.23 ± 0.08
Kidney R	1.34 ± 0.13	1.36 ± 0.09	1.33 ± 0.12	1.38 ± 0.09
Kidney L	1.34 ± 0.16	1.45 ± 0.13	1.39 ± 0.12	1.33 ± 1.103
Spleen	0.73 ± 0.11	0.73 ± 0.06	0.75 ± 0.07	0.65 ± 0.07
Liver	10.41 ± 1.17	11.11 ± 1.35	10.95 ± 1.35	11.21 ± 0.99
Brain	1.702 ± 0.06	1.91 ± 0.12	1.86 ± 0.27	1.905 ± 0.13

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 12. Absolute Organ weight of female SD rats after inhaled
1-bromopropane for 8 weeks

Organ	Unit : g			
	Group 0 (Control)	Group 1 (50 ppm)	Group 2 (300 ppm)	Group 3 (1800 ppm)
Thymus	0.33 ± 0.042	0.27 ± 0.04	0.29 ± 0.04	0.26 ± 0.05
Adrenal R	0.052 ± 0.014	0.04 ± 0.005	0.044 ± 0.007	0.04 ± 0.007
Adrenal L	0.05 ± 0.016	0.04 ± 0.005	0.046 ± 0.003	0.04 ± 0.006
Ovary R	0.081 ± 0.023	0.07 ± 0.01	0.076 ± 0.008	0.08 ± 0.01
Ovary L	0.067 ± 0.013	0.07 ± 0.008	0.077 ± 0.01	0.08 ± 0.01
Heart	0.937 ± 0.075	0.92 ± 0.64	0.91 ± 0.07	0.93 ± 0.09
Lung R	0.569 ± 0.039	0.52 ± 0.051	0.56 ± 0.05	0.56 ± 0.057
Lung L	1.118 ± 0.103	1.05 ± 0.02	1.03 ± 0.05	1.07 ± 0.107
Kidney R	0.875 ± 0.067	0.804 ± 0.78	0.85 ± 0.06	0.903 ± 0.04
Kidney L	0.815 ± 0.063	0.78 ± 0.61	0.82 ± 0.06	0.87 ± 0.02
Spleen	0.556 ± 0.064	0.52 ± 0.05	0.55 ± 0.06	0.57 ± 0.07
Liver	6.217 ± 0.35	6.03 ± 0.27	6.19 ± 0.46	7.46 ± 0.48
Brain	1.861 ± 0.076	1.81 ± 0.05	1.72 ± 0.07	1.704 ± 0.04

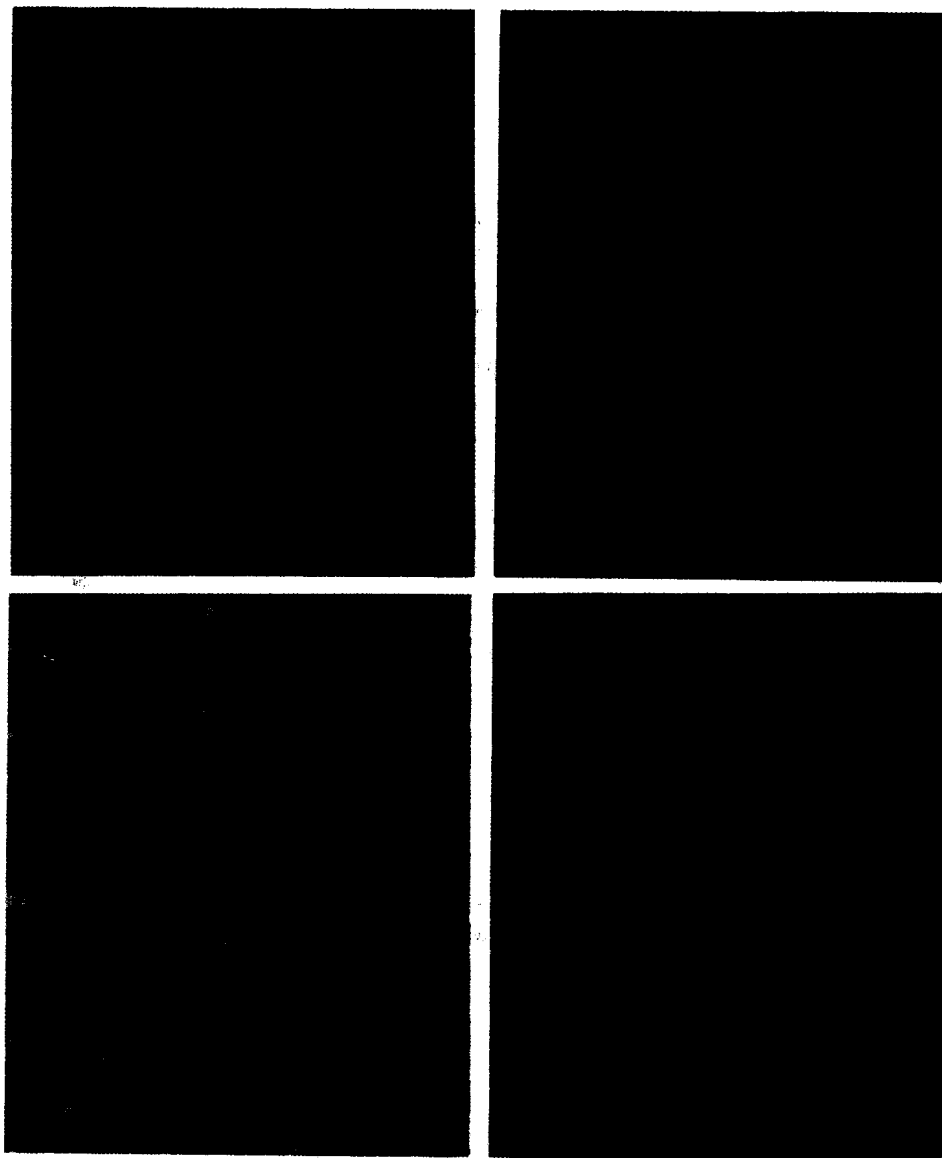
All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 13. Kidneys of rat(male) exposed to 1-BP for 8 weeks



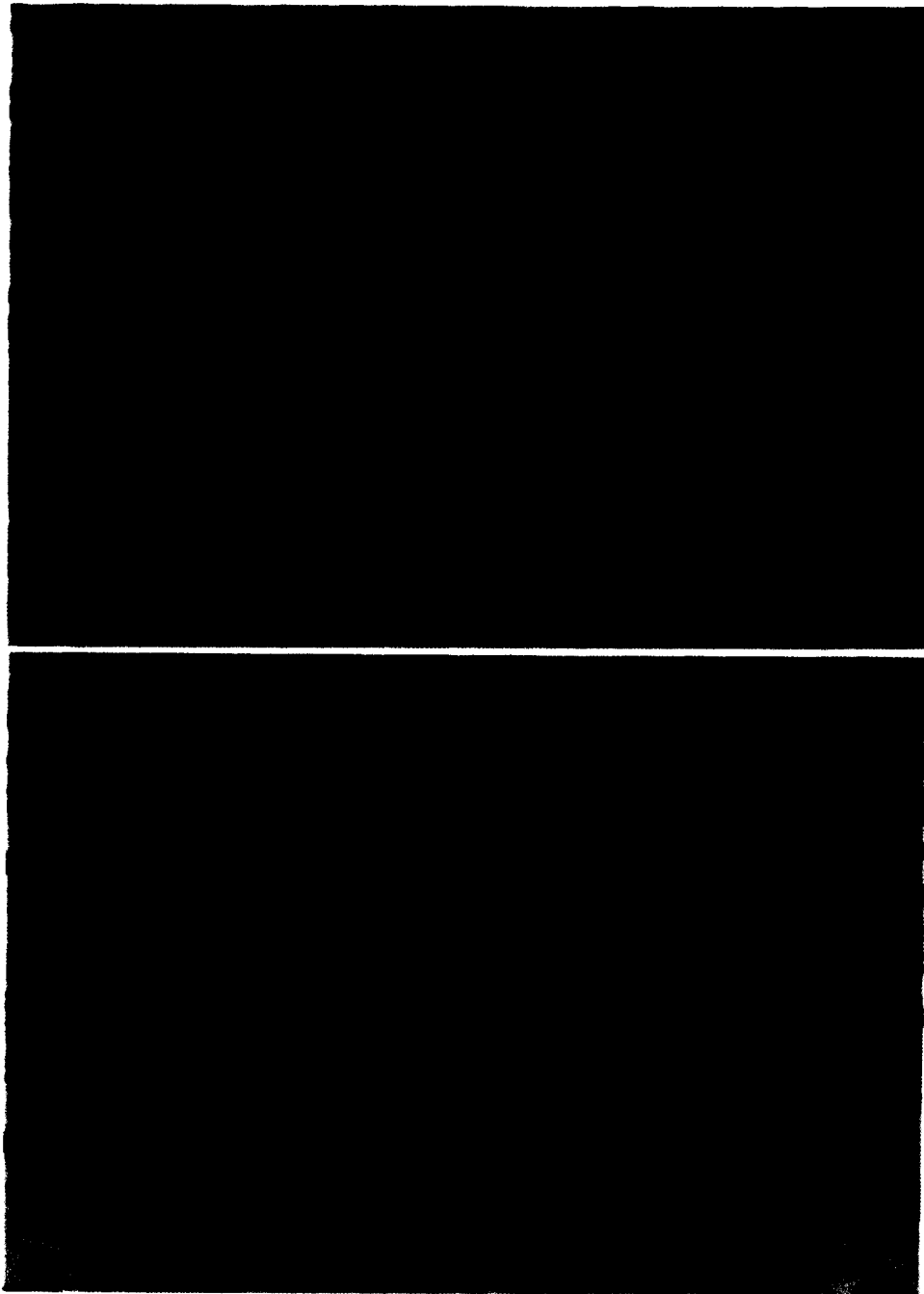
1. G0(Control), 2. G1(50 ppm), 3. G2(300 ppm), 4. G3(1,800 ppm)
H & E, $\times 100$

Appendix 14. Kidneys of rat(female) exposed to 1-BP for 8 weeks

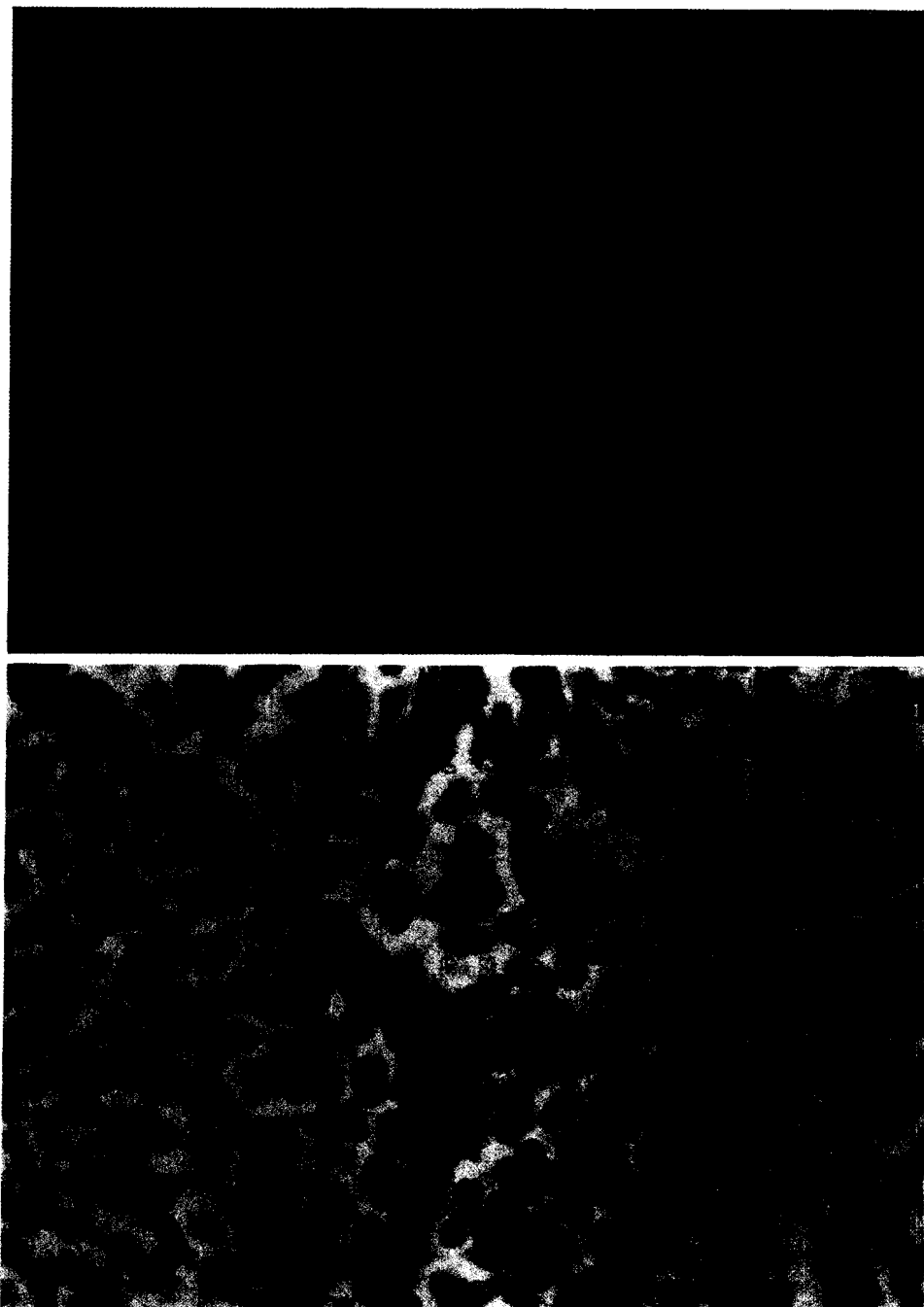


1. G0(Control), 2. G1(50 ppm), 3. G2(300 ppm), 4. G3(1,800 ppm)
H & E, $\times 100$

Appendix 15. Testes of rat(male) exposed to 1-BP for 8 weeks



1. G0(Control), 2. G1(50 ppm)
PAS & Hematoxylin, $\times 400$



3. G2(300 ppm), 4. G3(1,800 ppm)
PAS & Hematoxylin, $\times 400$

Appendix 16. 후각(嗅覺)에 의한 신경 행동학적 영향 시험(Male)

ID	N1	O1	N2	O2	N3	O3	N4	O4	N5	O5	N6	O6	NMEAN	OMEAN	PAR
1001	.00	271.15	.00	278.76	.00	127.34	0.00	0.00	0.00	28.13	16.11	0.00	2.69	117.56	97.8
1002	.00	26.38	1.05	17.75	.00	293.58	289.20	0.00	0.00	0.73	4.51	0.00	49.13	56.41	53.4
1003	12.09	34.90	6.93	74.51	5.20	29.75	4.52	73.93	19.67	5.23	2.44	20.39	8.48	39.79	82.4
1004	5.57	55.18	.80	16.73	5.81	23.54	10.70	83.60	2.35	115.70	13.11	0.29	6.39	49.17	88.5
1005	8.81	17.51	15.14	11.63	.00	251.33	2.35	2.34	2.53	6.39	0.00	14.67	4.81	50.65	91.3
1006	24.07	9.83	51.90	84.70	2.36	34.60	7.30	24.90	4.49	10.27	6.25	2.58	16.06	27.81	63.4
1007	24.47	22.47	26.79	31.19	3.33	13.31	1.88	8.03	10.95	0.29	7.25	0.00	12.45	12.55	50.2
1008	1.39	68.97	20.00	20.00	.39	25.84	0.90	0.00	11.06	13.87	2.05	0.00	5.97	21.45	78.2
1009	51.69	28.94	18.91	22.53	2.61	36.51	15.05	21.45	5.00	7.26	6.37	34.40	16.61	25.18	60.3
1010	1.89	34.57	.00	170.50	6.13	115.95	27.30	9.50	13.05	7.16	1.55	2.34	8.32	56.67	87.2
1101	16.90	21.44	45.00	37.93	2.38	16.91	4.56	3.60	0.00	0.00	1.56	0.00	11.73	13.31	53.2
1102	35.66	20.33	203.36	.61	.00	266.07	0.00	285.60	0.00	295.43	181.90	0.00	70.15	144.67	67.3
1103	54.10	34.33	40.92	13.46	7.97	5.34	1.26	7.15	5.03	6.45	3.19	4.23	18.75	11.83	38.7
1104	20.89	18.89	.00	236.43	10.86	243.08	0.90	0.00	20.29	218.37	74.06	0.00	21.17	119.46	84.9
1105	10.35	8.80	6.41	3.33	152.95	.00	0.00	0.00	1.39	3.38	2.65	0.00	28.96	2.59	8.2
1106	10.80	2.43	29.22	.00	.00	3.30	5.10	0.00	0.00	25.77	19.60	2.70	10.79	5.70	34.6
1107	.85	44.61	254.50	.00	.75	7.14	0.00	5.92	3.39	0.00	2.97	1.77	43.74	9.91	18.5
1108	20.55	27.88	30.49	7.26	4.70	65.86	11.60	4.60	8.95	3.46	19.33	6.17	15.94	19.21	54.7
1109	6.84	39.94	64.39	18.19	.00	214.43	5.27	25.40	4.27	3.37	8.50	23.78	14.88	54.19	78.5
1110	3.27	3.50	29.67	.00	.38	253.18	0.00	30.30	18.34	49.42	268.63	0.00	53.38	56.07	51.2

1201	.00	160.31	29.78	16.06	.00	105.25	2.52	28.81	6.40	0.70	0.00	0.00	0.00	6.45	51.86	88.9
1202	59.75	.00	.00	247.05	296.70	.00	111.50	182.02	208.12	7.56	0.00	305.29	0.00	163.39	72.77	30.8
1203	13.97	13.66	238.09	.00	1.02	108.42	0.00	0.45	0.00	0.00	3.06	0.00	3.06	42.18	20.93	33.2
1204	4.24	70.80	143.65	5.58	4.47	11.87	0.00	29.96	3.47	5.96	38.26	148.98	38.26	50.80	27.07	34.8
1205	14.30	49.33	.00	131.09	3.86	198.96	0.00	206.02	0.00	0.00	217.93	0.00	217.93	3.03	133.89	97.8
1206	4.71	41.09	174.03	37.75	.00	287.84	0.00	267.63	0.00	219.65	0.00	60.27	0.00	39.84	142.33	78.1
1207	1.13	222.17	.00	208.40	.00	292.77	0.00	267.97	22.08	14.70	62.43	15.23	62.43	6.41	178.07	96.5
1208	2.81	117.90	9.52	126.29	.00	290.43	0.00	296.00	30.36	26.45	8.20	43.34	8.20	14.34	144.21	91.0
1209	38.64	36.68	54.61	8.70	.00	2.37	0.00	125.18	4.31	1.10	11.38	0.00	11.38	16.26	30.90	65.5
1210	34.86	30.57	10.66	30.91	1.61	4.40	6.10	0.50	5.10	0.00	2.58	0.00	2.58	10.15	11.06	52.1
1301	1.58	69.94	10.32	48.98	2.45	17.75	0.70	6.34	0.00	6.41	0.00	0.00	0.00	2.51	24.90	90.8
1302	.00	89.31	21.52	83.00	8.05	71.25	13.32	19.72	5.23	12.47	2.64	6.07	2.64	9.03	46.40	83.7
1303	20.07	41.44	39.40	36.59	.00	120.59	0.95	4.94	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.07	33.93	77.1
1304	47.78	47.38	9.82	65.66	14.95	80.88	29.22	69.98	29.63	43.69	106.82	63.93	106.82	32.56	69.07	68.0
1305	16.84	24.49	14.15	38.61	12.77	19.69	7.63	44.05	0.00	0.00	25.11	0.41	25.11	8.63	25.33	74.6
1306	11.52	40.33	76.69	35.08	.00	258.99	0.52	50.13	121.43	4.63	222.25	10.71	222.25	36.81	101.90	73.5
1307	22.24	43.96	17.58	33.93	9.87	35.86	4.00	25.62	9.69	43.53	5.85	6.08	5.85	11.58	31.46	73.1
1308	1.06	94.51	28.08	40.34	.00	292.93	13.05	68.98	37.71	10.56	23.71	0.00	23.71	13.32	88.51	86.9
1309	9.20	22.09	13.33	.00	.00	15.48	7.24	11.29	10.48	12.63	0.00	0.00	0.00	6.71	10.25	60.4
1310	28.00	44.41	37.16	42.13	1.33	23.55	20.82	45.96	24.03	45.00	16.89	18.19	16.89	21.59	36.32	62.7

Note) 1) Nx ; 범세가 없는 상자를 선택한 X일차의 측정시간 (sec)----예) N1 ; 노의 범세가 없는 상자의 1일차

2) Ox ; 범세가 없는 상자를 선택한 X일차의 측정시간 (sec)----예) O1 ; 노의 범세가 있는 상자의 1일차

3) NMEAN ; (N1~N6)의 평균(sec)----노의 범세가 없는 상자를 선택한 평균시간

4) OMEAN ; (O1~O6)의 평균(sec)----노의 범세가 있는 상자를 선택한 평균시간

5) PAR ; OMEAN/(NMEAN+OMEAN) × 100(%)---노의 범세가 있는 상자를 선택한 시간의 비율

Appendix 17. 후각(嗅覺)에 의한 신경 행동학적 영향(Female)

NO	N1	O1	N2	O2	N3	O3	N4	O4	N5	O5	N6	O6	NMEAN	OMEAN	PAR
2001	25.18	32.56	35.93	49.82	30.66	44.80	29.12	39.83	37.74	43.57	22.12	16.27	30.13	37.81	55.7
2002	3.37	246.06	74.42	.00	3.45	206.70	1.94	5.66	0.00	20.10	16.00	0.00	16.53	79.75	82.8
2003	36.26	79.65	25.84	75.05	21.43	44.31	35.83	25.44	16.19	26.30	10.68	8.85	24.37	43.27	64.0
2004	9.91	44.53	34.10	25.49	28.85	61.20	26.05	25.07	37.00	17.85	41.75	96.40	29.61	45.09	60.4
2005	7.68	26.12	20.15	67.20	3.01	71.66	161.26	0.26	2.41	3.33	6.23	3.59	33.46	28.69	46.2
2006	50.35	116.78	62.23	35.64	46.40	76.05	19.38	33.72	8.50	17.35	35.30	20.90	37.03	50.07	57.5
2007	53.29	82.50	28.26	36.54	6.04	41.38	67.26	37.73	7.79	10.22	30.04	20.49	32.11	38.14	54.3
2008	13.92	30.34	58.98	13.63	10.35	10.20	11.50	11.04	7.40	12.75	4.40	25.30	17.76	17.21	49.2
2009	13.25	64.10	.00	228.50	24.34	46.38	120.38	17.65	9.72	7.69	6.88	22.27	29.10	64.43	68.9
2010	13.57	14.77	40.73	42.88	7.20	66.55	6.93	102.40	6.85	102.75	0.00	258.05	12.55	97.90	88.6
2101	33.27	74.97	61.54	67.53	11.49	109.50	55.99	0.33	11.09	21.92	80.20	0.00	42.26	45.71	52.0
2102	101.46	58.30	24.86	12.27	26.40	77.00	17.44	15.09	120.00	39.90	17.50	15.80	51.28	36.39	41.5
2103	18.80	29.87	174.16	4.63	4.71	43.93	5.34	1.43	0.00	1.12	2.31	0.00	34.22	13.50	28.3
2104	60.10	97.26	96.60	5.82	10.35	53.30	0.34	0.00	18.70	43.75	4.95	7.00	31.84	34.52	52.0
2105	19.38	31.39	112.98	9.49	9.55	10.34	10.81	0.00	0.00	25.93	13.05	0.63	27.63	12.96	31.9
2106	4.31	2.86	10.71	.00	1.30	1.05	0.52	4.28	36.50	3.10	5.50	82.95	9.81	15.71	61.6
2107	1.68	8.76	215.94	12.61	.73	256.46	0.00	1.99	0.00	241.71	0.00	173.40	36.39	115.82	76.1
2108	85.70	65.00	97.88	5.16	7.50	98.90	13.27	51.75	2.05	186.55	3.75	79.25	35.03	81.10	69.8
2109	15.98	48.46	26.20	50.10	13.11	107.78	14.62	34.77	26.25	33.01	12.51	17.41	18.11	48.59	72.8
2110	21.74	24.16	13.74	183.00	28.10	54.05	2.99	27.52	134.15	0.00	0.00	289.40	33.45	96.36	74.2

2201	4.30	6.99	109.73	1.46	.00	122.78	0.00	35.21	3.77	5.44	1.49	0.50	19.88	28.73	59.1
2202	13.60	90.01	63.23	51.28	13.60	83.75	0.34	0.45	16.30	126.80	59.50	17.30	27.76	61.60	68.9
2203	13.86	461	24.89	24.55	13.97	53.75	0.34	0.50	2.89	12.61	19.52	0.00	12.58	16.00	56.0
2204	13.00	25.31	35.71	54.07	14.75	47.10	13.86	6.69	3.05	80.20	57.25	40.00	22.94	42.23	64.8
2205	7.60	17.01	17.87	12.90	5.40	16.98	7.31	5.77	3.45	11.92	7.38	8.34	8.17	12.15	59.8
2206	54.73	34.55	47.41	43.29	15.60	109.50	17.60	51.50	52.50	22.40	48.75	156.00	39.43	69.54	63.8
2207	17.90	23.49	47.29	98.59	.00	58.95	14.49	17.34	2.31	14.77	0.00	2.79	13.67	35.99	72.5
2208	8.62	122.21	53.76	42.52	4.70	106.15	20.10	23.17	4.60	37.70	27.40	9.70	19.86	56.91	74.1
2209	2.74	31.12	68.52	13.50	3.68	31.91	9.26	10.79	5.27	12.42	1.70	0.00	15.20	16.62	52.2
2210	6.32	24.50	53.14	29.16	14.10	85.50	9.61	27.99	75.25	30.45	24.40	27.30	30.47	37.48	55.2
2301	19.81	120.87	162.64	36.20	26.22	23.96	7.98	13.03	16.71	7.23	1.52	6.51	39.15	34.63	46.9
2302	29.26	37.40	18.54	32.79	.00	111.50	0.32	0.52	16.70	6.40	13.45	8.00	13.05	32.77	71.5
2303	18.19	13.01	88.23	4.56	51.47	33.08	13.95	13.66	7.98	9.12	8.59	6.44	31.40	13.31	29.8
2304	17.64	31.44	41.48	59.04	.00	129.20	0.35	0.54	15.40	98.35	54.05	60.00	21.49	63.10	74.6
2305	21.59	26.06	23.26	77.95	8.40	52.60	21.42	12.31	6.28	24.70	6.36	5.69	14.55	33.22	69.5
2306	28.56	32.83	47.19	26.92	.70	43.65	0.36	0.74	16.35	121.35	125.45	22.70	36.44	41.37	53.2
2307	28.66	19.44	43.10	28.50	8.02	17.14	11.48	114.24	15.09	5.98	8.86	37.18	19.20	37.08	65.9
2308	12.49	35.46	39.50	63.78	5.80	56.50	0.32	0.42	0.40	72.25	25.40	0.00	13.99	38.07	73.1
2309	1.59	16.24	.00	265.89	1.49	22.73	43.99	2.35	5.95	125.90	0.00	9.40	8.84	73.75	89.3
2310	30.07	40.04	18.76	36.43	41.00	69.10	0.36	0.41	20.65	18.40	14.25	16.00	20.85	30.06	59.0

Note) 1) N_x ; 범새가 없는 상자를 선택한 X일차의 측정시간 (sec)----예) N₁ ; 노의 범새가 없는 상자의 1일차

2) O_x ; 범새가 없는 상자를 선택한 X일차의 측정시간 (sec)----예) O₁ ; 노의 범새가 있는 상자의 1일차

3) NMEAN ; (N₁ ~ N₆)의 평균(sec)----노의 범새가 없는 상자를 선택한 평균시간

4) OMEAN ; (O₁ ~ O₆)의 평균(sec)----노의 범새가 있는 상자를 선택한 평균시간

5) PAR ; OMEAN/(NMEAN+OMEAN) × 100(%)---노의 범새가 있는 상자를 선택한 시간의 비율

Appendix 18. 후각(嗅覺)에 의한 신경 행동학적 관찰

