

보건분야-연구자료

연구원 2003-2-13

메틸브로마이드의 기형발생독성과 작업환경 노출기준 연구

2002

한국산업안전공단
산업안전보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고서를 2002년도 산업안전보건연구원 연구사업인
“메틸브로마이드의 기형발생독성과 작업환경 노출기준 연구”의 연구결과 최종 보고서로 제출합니다.

2002년 11월 30일

연구주관부서 : 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터

연구 책임자 : 책임연구원 김 현 영

공동 연구자 : 임철홍, 이성배, 이준연, 권현우, 전윤석,
한정희, 김현철, 이용묵

요 약 문

1. 과 제 명 : 메틸브로마이드의 기형발생독성과 작업환경 노출기준 연구

2. 연구기간 : 2002년 1월 1일 ~ 2002년 11월 30일 (11개월)

3. 연 구 자 : 총괄연구책임자 : 김현영 (책임연구원)

공 동 연 구 자 : 임철홍(선임연구원)

: 이준연 (기술직 4급)

: 이성배 (기술직 5급)

: 한정희 (기술직 5급)

: 전윤석 (연구보조원)

: 권현우 (연구보조원)

4. 연구목적

본 연구는 옥수수, 콩 등의 곡물류와 과실, 채소류, 목재 등의 장기 저장을 위해 살충 및 훈증제로 methyl bromide를 다량 사용하는 방역회사의 방역작업 근로자가 중추성 운동실조, 다발성 말초신경염, 시신경염 등의 업무상 질병이 다발하고 있어 methyl bromide에 대한 다방면의 유해성을 조사하고 향후 작업 환경 노출기준의 개정 검토를 위해 그동안 신경독성 연구 자료는 많으나 생식

독성 분야의 연구 자료가 부족하여 SD rats를 이용 시험물질의 전신노출에 의한 기형발생독성을 연구하고 이를 통한 무유해영향농도 (NOAEL)를 밝혀 사람에게 대한 외삽을 통해 작업환경 노출농도와 단시간노출 농도를 산출하여 작업환경 노출기준 개정시 기형발생 독성적 측면에서의 기술적 참고자료로 활용하고자 하였다.

5. 연구내용

methyl bromide (99.9 %이상)를 시험물질로 하여 9주령의 SD rats를 교미시켜 수정을 확인한 후 5일간 순화시키고 6일째부터 1일 6시간으로 하여 10일간 연속 반복노출 시킨 후 사육실에서 5일간 다시 순화하여 제왕절개 후 혈액검사와 모자와 태자(F1)에 대한 임상검사, 골격검사, 태자 내부 장기검사 등의 기형발생독성검사를 실시하였다.

또한 실험동물 도입 후 순화부터 임상검사와 체중의 변화, 사료섭취량을 측정하였으며, 시험물질 노출 종료 2일전부터 종료일까지 3일간 methyl bromide 노출에 의한 운동능력 변화 등을 시험하였으며 이러한 여러 자료들을 토대로 기형발생독성의 무유해영향농도 (NOAEL)로 부터 사람에게 대한 외삽을 통해 1일 8시간 작업시의 기형발생독성의 예방적 측면의 노출가능농도 (ppm)와 단시간노출 농도를 산출하였다.

6. 활용 계획

methyl bromide의 기형발생독성과 흡입에 의한 임상소견 및 체중과 사료 섭취, 혈액학적 영향, 운동능의 변화 등에 대한 유해성 평가 자료로 활용하고 노출 농도별 사람에 대한 기형발생독성의 예측과 작업환경 노출기준 개정시 기술적 참고자료로 활용 하고자 함.

7. 연구 결과

가스상 물질의 methyl bromide를 시험물질로 하여 SD rats이용 각 군별 0, 60, 120, 240 ppm, 1일 6시간으로 반복 흡입노출에 의한 기형발생독성 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험동물의 임상검사 결과 240 ppm군에서 비후와 항문부의 출혈, 혈뇨 배출, 경련과 사지마비에 의한 운동실조, 태아착상 저조와 폐사 등의 강한 독성 작용을 보였으며 60, 120 ppm군의 경우 일부 노출기간 활동성 저하가 있었으나 노출 종료 후 회복되었으며 임상적 특이 이상소견은 없었다.

2. 시험물질 노출기간 중 240 ppm군은 체중의 급격한 저하와 사료섭취량의 감소가 있었으며, 혈액검사에서 WBC, HGB, HCT의 유의한 증가 ($p<0.05$)를 보였다. 그러나 WBC와 HGB는 정상범위였으며 HCT는 농도 의존적이지 않았고, RBC, MCV, MCH, MCHC, PLT 등은 정상 범주 내에 있었다.

3. 기형발생독성 검사에서 240 ppm군에서 태자의 중량이 감소하고 초기흡수 및 후기흡수의 배자가 크게 증가하였으나, 태자의 외부 형태이상, 골격기형, 변이, 골화지연 등의 골격검사와 내부 장기의 변성, 기형, 변이, 발육지연 등의 태자에 대한 내부 장기 검사에서 시험물질에 의한 특이적 이상소견은 없었다.

4. 시험물질 노출에 따른 운동능력 변화시험에서 60, 120 ppm군에서는 특이적 변화가 없었으나 240 ppm군에서는 중추신경 장애에 따른 사지마비와 비틀림, 떨림 등의 영향이 나타났으며 급격한 운동성저하 (대조군의 30% 수준)를 보였다.

5. 본 연구 결과를 토대로 기형발생독성시험에서 rats에 의한 무유해영향농도 (NOAEL)는 120 ppm이하로 평가되었으며 이를 기형발생독성의 예방적 측면에서의 사람에게 외삽한 경우 1일 8시간 경 작업시 노출가능 농도는 1 ppm이하, 단시간 노출농도는 1.5 ppm이하로 산출되어 졌다.

8. 중 심 어

Methyl bromide, 기형발생독성, Inhalation toxicity, 흡입독성, NOAEL

목 차

요 약 문	i
목 차	v
그림 목차	vii
표 목 차	viii
 제 1 장 서 론	 1
제 2 장 재료 및 방법	
1. 시험물질 및 실험동물	4
2. 실험동물의 사육환경	5
3. 실험방법	6
가. 시험물질 투여 및 실험동물 군구성	6
나. 실험동물의 임상관찰	7
다. 체중변화 측정	8
라. 사료 섭취량변화 측정	8
마. 시험물질의 노출방법	8
바. 흡입챔버내 시험물질 농도와 환경 monitoring	9
사. 혈액 검사	9
아. 제왕절개	10
자. 태자의 형태학적 검사 및 표본제작	10
차. 운동능력 측정	11
4. 통계처리	12

제 3 장 실험 결과

1. 시험물질의 노출농도 monitoring	13
2. 실험동물의 임상증상	15
3. 동물의 체중변화	16
4. 사료섭취량 변화	17
5. 혈액검사 결과	19
6. 태자 (F1)에 대한 영향	20
가. 제왕절개 결과	20
나. 태자 골격검사의 성적	22
다. 내부 장기검사	24
7. 운동능력 측정	25
8. 기형발생독성의 무유해영향농도(NOAEL)와 사람에 외삽	28
가. 폐 환기율 및 노출시간에 따른 사람의 무유해 영향농도	29
나. 호흡량과 체내흡수율을 이용한 단시간 노출농도 ...	31

제 4 장 고 찰	33
-----------------	----

제 5 장 결 론	37
-----------------	----

제 6 장 참고 문헌	39
-------------------	----

제 7 장 Appendixes	43
------------------------	----

그림 목차

[Photo 1] Exposure Inhalation chamber	5
[Figure 1] Changes of concentration in inhalation chamber during the experiment	14
[Figure 4] Body weight changes in female rats during of the CH ₃ Br inhalation	17
[Figure 3] Total mean food consumption of female SD rats inhaled CH ₃ Br during the experiment	18
[Figure 4] Value of the count S.D. male activity by time changes (1)	27
[Figure 5] Value of the count S.D. male activity by time changes (2)	28

표 목 차

<Table 1> Environmental condition in inhalation chamber during the experiment	6
<Table 2> Experimental design on the study of inhalation toxicity of Methyl bromide (CH ₃ Br)	7
<Table 3> Concentration of Methyl bromide by exposure groups	15
<Table 4> Hematological results in female SD rats after inhaled methyl bromide	20
<Table 5> Effect of methylbromide on section data of dams	22
<Table 6> Effect of methylbromide on visceral findings in fetuses	24
<Table 7> Effect of methylbromide on skeletal findings in fetuses	25
<Table 8> Value of the count S.D. male activity by time changes	26

메틸브로마이드의 기형발생독성과 작업환경 노출기준 연구

김현영, 임철홍, 이성배, 이준연, 권현우, 전윤석, 한정희, 김현철, 이용묵

산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터
대전시 유성구 문지동 104-8, 305-380

제 1 장 서 론

옥수수, 콩 등의 곡물류와 과일, 채소류, 목재 등의 장기 저장을 위한 방역과정에서 훈증제로 독성이 강한 메틸브로마이드 (Methyl bromide; MB)를 많이 사용하는데, 이는 해충이나 곰팡이, 선충류 등의 구제에 효과적이기 때문이다. 그러나 최근 이 물질을 다량 취급하는 방역작업 근로자가 중추성 운동실조, 다발성말초 신경염, 시 신경염 등의 업무상 질병이 발병되어 이의 원인규명과 methyl bromide에 대한 유해성을 조사하고 작업환경 노출기준의 검토가 필요한 물질로 대두되었다.

Methyl bromide는 무색의 불연성 액체 또는 기체이며 저 농도에서 무색, 무취이나 고농도인 경우에는 클로로포름류의 냄새가 난다. 분자량은 94.95이고 비중 1.7(0 °C), 녹는점 -93.66 °C, 비점 3.56 °C이며, 증기압 1,420 mmHg (20

℃이고, 물에 대한 용해도는 1.75% (20 ℃), 자연발화온도는 537 ℃이며 공기 중에서 연소농도는 13.5~14.5 (vol %)이다. 증발율은 부틸초산=1을 기준으로 할 때 1이상이며 알루미늄 또는 강한 산화제와 접촉하면 발화하거나 폭발하며, 연소시 브롬화수소와 일산화탄소 같은 유독가스와 증기가 발생한다. 플라스틱과 고무류 및 피복제의 접촉시 변성시키며, 주요 용도로는 곡물류, 과일류, 목재, 식품류의 살충 및 훈증제, 소화제, 냉동제, 이온화장치, 양모의 탈지, 유류추출제 등에 이용된다.

눈, 호흡기계 및 피부에 접촉시 자극적이며 흡입시 폐의 손상과 중추신경계 장애 (Bauer JD, 1982), 피부독성 (Yamamoto O, 2000), 유전독성 (Garrer R, 1996)을 일으키는 것으로 알려져 있다. 치사농도는 LCL₀ 514 ppm (6hr, Rat), LCL₀ 6,425 ppm (1hr, rabbit)이며 호흡기나 피부로 흡수하여 대부분 호흡에 의해 배출되며 일부는 뇨 중 무기브롬화합물로 배출된다.

고농도에서는 상기도 점막에 강한 자극과 마취작용이 있으며 저농도에서도 호흡기 억제작용 (기관지 폐 부종 또는 감염증)이 있으며 반복 노출시 구토, 보행실조, 경련, 폐장 및 신장, 뇌세포의 변성과 운동신경장애, 사지마비를 일으킨다. 또한 고농도에서 폐수종을 일으키고 만성폭로 되면 말초신경장해를 일으키며 반복 노출시 혈청 및 소변에 브롬이 증가하여 중추성 운동실조증과 다발성 말초신경염, 시신경염, 정신장애를 일으키는 물질로 알려져 있으며 (Chavez CT, 1985., Hezemans-Boer M, 1988., Kishi R, 1991.), 60,000 ppm의 고농도에서는 30분이내에 사망하게 된다. 중독증상은 천천히 나타나고 30분 내지 5~6시간의 잠복기간이 있으며 회복된 사람의 경우 현기증, 우울증, 환각증, 근심, 주의력 상실 등의 중추신경장해가 오래 동안 지속된다 (De Haro L, 1994).

따라서 최근 신경독성 등 물질자체의 독성이 강하고 가스상 물질의 특성

에 따라 취급자에 노출이 쉬운 점을 감안 근로자건강장애 예방을 위해 작업환경관리 농도를 강화하고 있으며 노출기준 (TWA)에 있어 최근 미국 (ACGIH, 2002) 및 일본 (日本産業衛生學會, 2001)에서는 종전 5 ppm에서 1 ppm으로 하였다. 그러나 우리나라는 1988년이래 현재까지 5 ppm (노동부, 2002)으로 관리되고 있으며 이의 중독사고로는 지난 '94년 및 '98년도에 살충제 취급자의 methyl bromide 등의 중독발생 보고와 (박성우, 1994., 유재훈, 1998) 최근 (2000, 2001년)에는 부산의 농산물과 목재류의 수출입관련 모 방역작업회사에 근무하는 근로자에서 중추성 운동실조증의 직업병 발생보고 (동아일보, 2001)가 있었으며 이에 대한 원인규명과 대책이 필요하게 되었다. 따라서 이의 원인규명과 예방대책의 일환으로 그동안 신경독성분야는 많은 연구 자료가 축적되어 있으나 브롬 화합물질이면서도 연구가 미진한 부분인 기형발생독성에 대해 추가 검토하고 그동안의 외국을 포함 각종 축적된 연구 자료들을 통하여 작업환경 노출기준을 제안하고자 하였으며, 이를 위해 SD rats를 이용 1일 6시간 시험물질의 전신 반복 흡입노출에 의해 기형발생독성시험 (OECD, 1992) 통하여 시험물질에 노출된 모자와 임신된 태자(F1)에 미치는 영향과 임상소견, 체중 및 사료섭취량, 운동능력 변화, 혈액에 미치는 영향 등을 연구하고 이의 연구 결과를 통한 기형발생독성의 무유해영향농도 (NOAEL)를 산출하여 사람에게 대한 외삽을 통해 1일 8시간 작업환경에서의 노출가능 농도 (ppm)와 단시간노출농도 (ppm)를 구하여 작업환경 노출기준 개정시 기형발생독성 연구 분야의 기술적 참고자료로도 활용 하고자 한다.

제 2 장 실험재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물

시험물질은 methyl bromide (CH_3Br , 순도 99.9%이상)로 시약용 1급(영일 케미칼, Lot No. 50009/01)을 사용하고 대조물질은 HEPA filter를 통과시켜 정화된 청정 공기를 사용하였다.

실험동물은 rats 9주령의 특정병원체 부재동물 (Specific Pathogen Free animals, SPF)인 Sprague-Dawley (SD) rats를 바이오제노믹스 (주)에서 분양받아 barrier system의 동물사육실에서 1주간 순화시킨 후 수컷과 1:2로 교미를 시켰다. 교미 익일 케이지 판에 떨어진 낙하 plug 혹은 질전검사에서 정자가 확인된 동물을 교미동물로 판정하였으며 (gestation 0 day), 임신이 확인된 암컷 동물을 대조군과 시험물질 투여군 (저, 중, 고농도)으로 분리하여 기형발생독성시험에, 수컷은 운동능력 측정시험에 사용하였다.



[Photo 1] Exposure Inhalation chamber

2. 실험동물의 사육환경

대조군을 포함 4군으로 분리된 실험동물을 사진 1과 같이 4대의 흡입 챔버 (inhalation chamber)에 5연식 개별 금망 케이지 (750W×220L×180H mm)에 각각 수용 사육하였으며, 환경조건은 표 1에서와 같이 온도 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 20\%$, 환기 11~12회/시간, 압력 $-9.0 \sim -11.0 \text{ mmAq}$ (음압), 조명 150

~ 300 Lux로 12시간 (08:00~20:00) 조명 하였으며 공급 사료는 방사선 조사 (25 kGy)로 멸균한 실험동물용 멸균사료 (Pmi nutrition International, Inc.), 음용수는 멸균 정제수를 자유로이 섭취토록 하였다.

단, 사료는 시험물질 노출시간 중에는 시험물질의 사료 내 흡수를 막기 위해 공급하지 않았다.

<Table 1> Environmental condition in inhalation chamber during the experiment

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60 ppm)	Group 2 (120 ppm)	Group 3 (240 ppm)
T (°C)	24.6 ± 0.74	24.3 ± 0.81	24.5 ± 0.74	24.4 ± 0.99
RH (%)	58.4 ± 8.08	55.8 ± 6.28	56.4 ± 6.59	58.3 ± 5.85
P (mmAq)	-10.0 ± 0.04	-10.0 ± 0.10	-10.0 ± 0.13	-10.0 ± 0.13
R (l/min)	202.5 ± 0.39	198.8 ± 1.17	201.3 ± 0.18	198.3 ± 0.91

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

3. 실험방법

가. 시험물질 투여 및 실험동물 군구성

실험동물은 표 2와 같이 대조군과 시험물질 노출군으로 나누고 임신이 확인된 동물을 임신 6일째 (G-6)부터 흡입챔버 내로 이동하여 시험물질을

전신폭로 하였다. 시험물질 노출농도는 0, 60, 120, 240 ppm으로 구성하고, 시험물질을 1일 6시간으로 하여, 10일간 (G-6~G15) 연속 반복투여 하고 다시 사육실에 옮긴 후 임신 20일째 (G-20) 제왕절개를 하여 태자의 이상 유무를 검경하고 표본제작을 위한 전 처리를 하였으며, 모체로부터 혈액을 채취하여 아래와 같이 혈청을 분석하였다.

<Table 2> Experimental design on the study of inhalation toxicity of Methyl bromide (CH₃Br)

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	No.	Animal No.
CH ₃ Br	Group 0 (Control)	0.0	Female	10	2001-2010
	Group 1 (Low)	60	Female	10	2101-2110
	Group 2 (Medium)	120	Female	10	2201-2210
	Group 3 (High)	240	Female	10	2301-2310

나. 실험동물의 임상관찰

검역 및 순화기간은 매일 1회 모든 동물의 일반증상에 대하여, 시험물질 노출기간에는 실험동물의 생사의 유무, 외관, 운동성, 출혈, 호흡이상 등

일반증상에 대하여 관찰하였다.

다. 체중변화 측정

임신헌인일 (G-0)을 기준으로 하여 시험물질 노출시작일과 노출기간 중에는 임신 확인 일을 기준으로 3-4일 간격으로 (G-6, G-9, G-13, G-16, G-20)실험동물의 체중을 측정하였다.

라. 사료 섭취량변화 측정

시험물질 노출 시작일과 임신확인 일을 기준으로 3일, 10일, 17일째 (G-3, G-10, G-17) 개별적 사료 섭취량을 측정하였다.

마. 시험물질 노출방법

시험물질의 폭로는 사진의 1에서와 같이 내부용적 1.0 m³의 흡입챔버 (Model No. SIS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)와 유기용제 증기발생 장치 (Model No. VG-4R, SIBATA Co., LTD, Japan)등을 이용하여 시험물질을 기화시켜 청정공기와 혼합하여 시험계획 농도로 만든 후 흡입챔버에 공급 실험 동물에 전신노출 시켰다.

시험군별 시험물질 노출농도는 각 군별 농도비 (ratio)를 2로 하여 노출농도를 0, 60, 120, 240 ppm으로 하여 암컷 rats가 임신확인 된 날을 기준 (G-0)하여 6일째부터 10일간 (G6~G15) 하루 6시간 정기적으로 매일 연속적으로 반복 노출시켰다.

바. 흡입챔버 내 시험물질 농도와 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 하였으며, 시험물질의 농도는 gsa pump와 자동 sampling 장치가 부착된 G.C. (Model No. GCS-14PFFS, SHIMADZU, Japan)를 이용하여 시험물질 노출기간 중 15분 간격으로 1회씩 챔버 내 시험물질의 농도를 분석하였으며 G.C.의 분석조건은 아래와 같다.

【 G.C.의 분석조건 】

Detector : FID (Flame Ionization Detector)
Column : Silicon DC-200 15% Chromosorb (AW-DMCS),
mesh: 80/100, length: 0.5 m
Detector temp. : 50 °C
Oven temp. : 150 °C
Injection temp. : 150 °C
Injection Volume: Gas Sample 1 ml

Monitoring을 위한 G.C.의 calibration은 Ri-gas사에 제조한 methyl bromide 표준 가스(41.7 ppm과 198 ppm)을 구입하여 사용하였다.

사. 혈액 검사

시험물질 노출 완료 후 임신된 암컷동물을 ethyl ether로 마취시켜 복대 동맥에서 혈액을 취하여 백혈구 (white blood cell, WBC), 적혈구 (red blood

cell, RBC), 헤모글로빈 (hemoglobin), 헤마토크리트 (hematocrit), 평균적혈구 용적 (mean corpuscular volume, MCV), 평균 적혈구 혈색소량 (mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균 적혈구 혈색소농도 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 적혈구 입자 분포 폭 (red cell volume distribution width, RDW), 혈소판 (platelet), 평균 혈소판 용적 (mean platelet volume, MPV) 등을 혈구계수기 (Sysmex F-820)를 이용하여 측정하였다.

아. 제왕절개

시험물질 노출 완료 후 임신 21일 (임신 6일째부터 10일간 시험물질 노출) 에 ethyl ether로 마취시켜 혈액채취 후 제왕절개 하여 자궁과 난소를 적출한 후 난소의 황체수와 착상수를 계수하고, 태자(F1)들은 좌우 자궁의 번호 순별로 생존 태자수와 흡수배자, 사망태자를 조사하였다. 사망태자는 태반조직만 보일 경우를 흡수배자로, 태반 및 태자의 근조직이 보일 경우에는 초기흡수로, 근조직이 분명히 보일 경우에는 후기사망으로 분류하였다. 착상초기에 흡수 또는 사망한 배자의 착상 위치를 확실히 관찰하기 위해서 좌우 자궁을 표시한 후 10 % ammonium sulfate 용액에 10시간 이상 침적한 다음 황갈색의 착상흔적을 계수하였다. 생존태자와 태반은 개체별로 중량을 측정하고, 생존태자의 암·수 구분은 실체현미경하에서 항문-성기간의 거리를 비교하여 판정하였다.

자. 태자의 형태학적 검사 및 표본제작

좌우 자궁에서 분리하여 태자의 체중 측정이 끝난 태자들은 모두 실체현미경하에서 형태학적인 검사를 하였다. 구강부위의 구개열 (cleft palate)을 포

함 두부, 복부, 사지 및 꼬리 등의 외형 형태학적 검사를 하여 비정상적인 이상상태 여부를 조사하였다. 골격검사용 및 내부 장기 검사용 표본제작은 암수 및 태자의 번호를 고려하여 약 1:1의 비율로 구분하였다 (Inouye M. 1976, Kawamura S. 1990).

골격검사용 표본제작을 위해 태자의 피부 및 내장을 제거하고 99% 에탄올에 일주일 이상 고정한 후 다시 남은 피부와 근육 및 안구, 혀, 뇌 등을 제거하여 99% 에탄올에 1주일 이상 반복 고정하고 Alizarin Red S로 염색하는 Kawamura 법 (1990)을 이용 골격검사용 표본을 제작 관찰하였다.

내부 장기 검사용 표본은 태자의 복부피부를 일부 제거하여 중성포르말린에 1주 이상 고정하고, Bouin 용액에서 다시 2주간 고정 한 후 두부의 뇌 내 발생형태 및 복부의 각 장기의 이상형태를 Barrow 법 (1967)에 의해 관찰하였다. 태자의 외부 형태이상, 골격검사 및 내부 장기의 검사결과 형태학적 이상은 기형 (malformation), 변이 (variation) 또는 발육지연 (retardation)으로 구분 분류하였고, 이상소견에 대한 용어는 Horimoto 등 (1998)의 용어 통일집을 기준으로 표기하였다.

차. 운동능력 측정

시험물질 노출에 의한 실험동물의 운동능에 미치는 영향을 확인하기 위하여 운동능력측정장치 (Activity Monitoring System; SIBATA, JAPAN)를 이용 실험동물의 운동능을 측정하였다.

측정원리는 시험물질 노출 종료 후 실험동물의 운동성이 활발한 야간을 이용 챔버내 동물케이지에 적외선 감시장치를 부착 실험동물이 움직일 때마다 1회씩 계수되어 10분 간격으로 이의 수치가 적산 기록되게 하였다. 시험대상 실험동물은 수컷으로 하였으며 운동 능 측정기간과 시간은 각 군별로 2마리씩

시험물질 노출 종료 2일전부터 종료일까지 3일 동안으로 하였으며 측정시간은 시험물질 노출 후 오후 6시부터 익일 오전 9시까지 15시간 측정하였다.

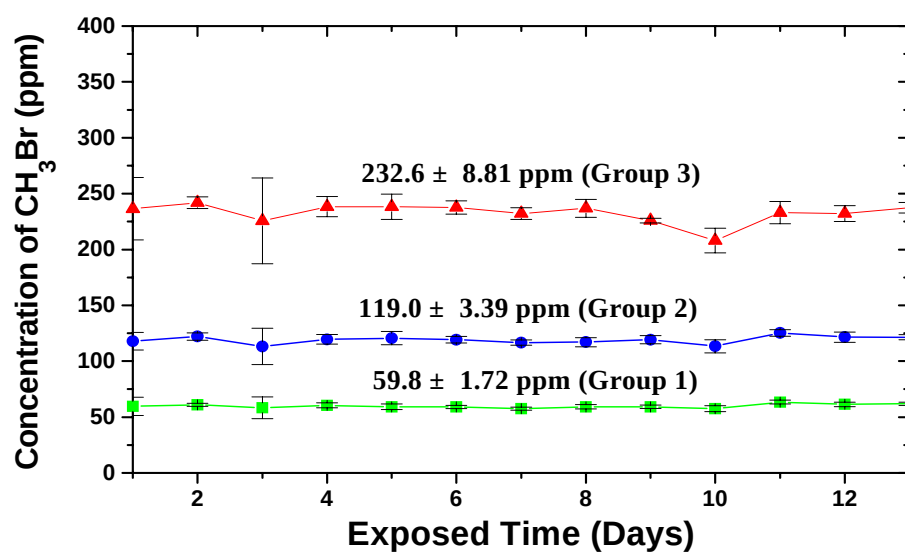
4. 통계처리

모든 시험자료는 평균과 표준편차로 표기하였다. 동물의 체중, 사료 섭취량, 장기별 무게 등의 통계분석은 Paired-Sample t test를 이용하였으며 예비검정에서는 5% ($p<0.05$)의 신뢰한계로 검정하고 최종검정에서는 1% ($p<0.01$), 0.1% ($p<0.001$)의 신뢰한계로서 대조군과 폭로군의 유의성을 확인하였다. 혈액 검사 통계분석은 Sigmastat의 일원배치분산분석 (One-way ANOVA)에서 실시하였으며 유의성이 인정된 자료는 Dunnet 다중비교법을 이용하여 5% 수준에서 유의차 검정을 하였다.

제 3 장 실험 결과

1. 시험물질 노출농도 monitoring

시험물질 노출 중 각 투여군의 흡입챔버 내 시험물질 농도를 일일 평균치와 노출기간 중 총 평균 농도 변화를 Appendix 3과 [Figure 1]에 나타내었으며, 노출 농도의 최고치와 최저치 및 총 평균은 <Table 3>에 표시하였다. 측정된 결과는 설정치의 $\pm 8.81\%$ 이내의 범위에서 시험물질이 실험동물에 폭로되었다. 농도 편차가 다소 크게 나타난 것은 시험물질이 압력탱크내 가스상으로 있어 온도와 압력변화에 따라 매우 민감한 토출압력 변화 현상을 보였다.



[Figure 1] Changes of concentration in inhalation chamber during the experiment

<Table 3> Concentration of Methyl bromide by exposure groups

Groups	Concentration (ppm)			
	Establishment	Upper	Lower	Mean $\pm$ SD
Control	0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.00
Group 1	60	63.4	57.5	59.8 $\pm$ 1.72
Group 2	120	125.2	113.2	119.0 $\pm$ 3.39
Group 3	240	241.9	208.0	232.6 $\pm$ 8.81

2. 실험동물의 임상증상

시험물질 노출 중 실험동물에 대하여 활동성 (activity)과 외모 및 안구상태 등을 관찰한 결과 노출 3일째부터 고농도군의 활동성이 크게 저하되었으나 5일째 (G12)까지는 특이한 증상은 발견할 수 없었으나, 6일째부터 고농도군 (240 ppm) 2례 (동물번호; 2301, 2302)가 비후와 항문에 출혈이 있었으며 익일 시험물질 노출 전 폐사 (사체 경직성으로 보아 노출 8시간 이후로 추정) 하였다. 이는 시험물질의 중독증상이 천천히 나타나고 5~6시간정도 잠복기간을 거쳐 급격한 그 중독증상이 강하게 나타남을 의미하였다. 7일째 고농도 1례 (동물번호; 2303)에서도 비후 출혈 및 행동 둔화 증상을 보여 회복군으로 이동 분류하였으며 고농도의 나머지 동물도 노출 7일 후에는 사망 (동물번호; 2306) 하거나 빈사상태 (동물번호; 2304, 2305, 2307)를 보였다. 빈사동물들은 초기에 한쪽 수족만 경련이 있었으나, 점차

전신으로 진행되어 경련을 일으켰다. 증상으로는 심한 활동성감소, 안구출혈, 비뇨기주변 오염, 황와 등의 증상이 있었고, 심한 경우는 사지 뒤틀림, 혈뇨, 후족 (後足)마비 등의 증상을 보였다.

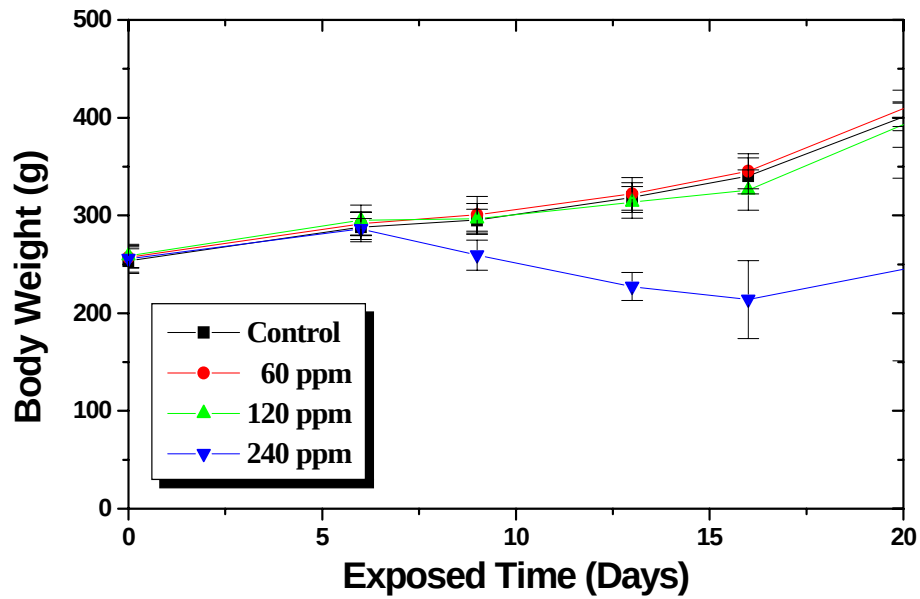
증상이 심하여 회복군으로 이동시킨 동물도 일부 (6례 중 1례)는 14일째 사망하였으며, 제왕절개를 실시한 동물 중 태아착상이 안된 동물이 1례 (5례 중1례)가 있었으며 저농도 및 중농도 노출군에서는 특이한 이상증상을 발견할 수 없었다.

따라서 본 시험물질은 일정농도 이상에서 아주 민감한 반응을 보임을 확인하였으며 rats의 경우 120 ppm군에서 일부 활동성 저하의 임상적 변화가 있었으나 노출 종료 후 회복되었으며 240 ppm군의 경우 출혈 및 사지마비에 의한 운동성 실조의 강한 독성작용 (사망 농도)을 나타내었다.

3. 동물의 체중변화

임신 후부터 제왕절개 전까지의 체중변화 결과를 Appendix 4와 [Figure 2]에 나타내었다. [Figure 2]에서와 같이 시험물질 노출개시 후부터 체중 측정간 (임신 9일부터 20일까지) 고농도 폭로군 (240 ppm)의 체중변화 경우 대조군 및 저, 중농도 폭로군과 비교하여 유의성 있게 감소하는 것을 확인 할 수 있었으며, 저농도군 (60 ppm)과 중농도군 (120 ppm)에서는 체중의 유의한 변화가 없었다.

따라서 체중변화에 따른 독성영향은 120 ppm이상으로 평가되었으며 240 ppm의 경우 노출 5일경부터 급격한 강한 영향을 받은 것으로 평가되었다.

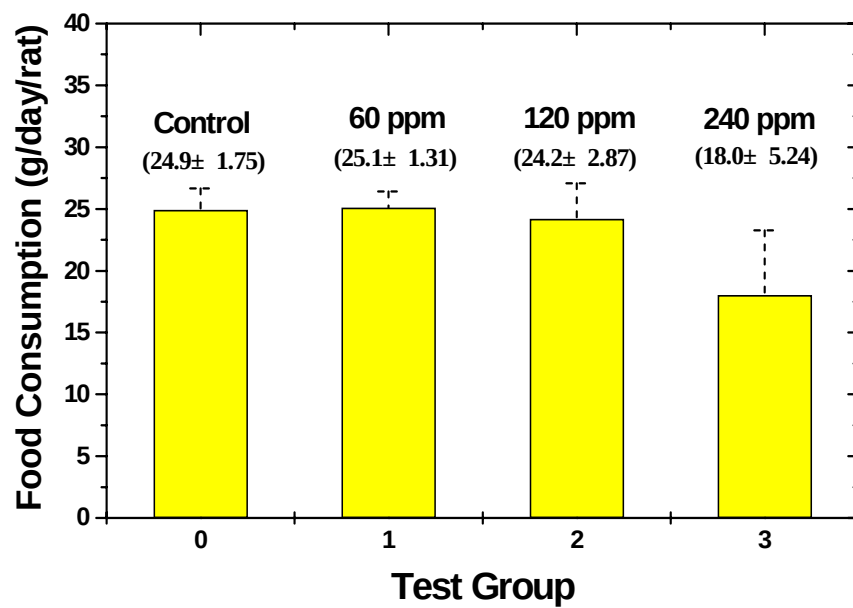


[Figure 2] Body weight changes in female rats during of the CH₃Br inhalation

4. 사료섭취량

임신 후부터 제왕절개 전까지의 사료섭취량 자료를 Appendix 5에 나타내었으며, 각 군의 사료 평균 섭취량을 [Figure 3]에 나타내었다. [Figure 3]에서와 같이 고농도군 (240 ppm)의 사료 섭취량이 대조군 및 저, 중 노출

군과 비교하여 평균 28 %정도 감소한 것을 확인 수 있었으며, 저농도군 (60 ppm)과 중농도군 (120 ppm)은 대조군과 큰 차가 없어 사료섭취량에 따른 독성영향은 120 ppm이상으로 평가되었다.



[Figure 3] Total mean food consumption of female SD rats inhaled CH_3Br during the experiment

5. 혈액 검사 결과

대조군 및 시험물질에 노출된 암컷 rats에 대한 혈액검사결과를 <Table 4>에 나타내었다. 검사결과 240 ppm의 고농도 노출군의 혈액검사 결과에서 WBC, HGB, HCT가 대조군에 비해 유의한 증가 ($p<0.05$)를 보였다. 저·중 농도군을 포함 농도 의존적이지는 않았다.

<Table 4> Hematological results in female SD rats after inhaled methyl bromide

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (60 ppm)	Group 2 (120 ppm)	Group 3 (240 ppm)
No. of animals	10	10	10	4
WBC	7.4 ± 1.49	7.5 ± 1.29	8.1 ± 2.54	10.6 ± 2.62*
RBC	5.6 ± 0.16	5.4 ± 0.24	5.4 ± 0.36	6.6 ± 1.89
HGB	10.6 ± 0.30	10.3 ± 0.43	10.2 ± 0.45	12.1 ± 2.98*
HCT	31.1 ± 0.76	30.3 ± 1.36	29.9 ± 1.38	36.1 ± 8.85*
MCV	55.7 ± 1.33	56.4 ± 2.22	55.8 ± 1.63	55.3 ± 3.97
MCH	19.0 ± 0.36	19.1 ± 0.42	19.1 ± 0.64	18.5 ± 0.91
MCHC	34.2 ± 0.62	33.9 ± 1.17	34.2 ± 0.87	33.5 ± 1.61
PLT	1092.3 ± 52.29	1061.4 ± 88.94	1065.3 ± 154.63	918.3 ± 310.83

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

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

6. 태자 (F1)에 대한 영향

가. 제왕절개 결과

임신 20일째 생존한 모든 동물을 에테르 마취 상태에서 제왕절개하고 난소의 황체수와 자궁의 착상수, 흡수배자수, 사망태자수, 산자수, 태자의 성비

및 태반의 중량을 측정하여, 시험물질 노출군과 대조군을 비교하여 통계학적인 유의성을 조사하고 그 결과를 <Table 5>에 나타내었다.

저농도군 (60 ppm)과 중농도군 (120 ppm)은 대조군과 비교하여 유의성이 없었으나, 고농도군 (240 ppm)에서는 대조군과 비교하여 태자의 중량이 크게 감소한 것을 볼 수 있었다. 또한 고농도군에서 태자의 초기흡수 및 후기흡수의 배자가 크게 증가하였다. 이는 시험물질의 노출에 의해 모체동물이 영향을 받아 정상적인 배 발생이 이루어지지 않은 결과로 기형독성에 의한 배자와 태자에 직접 영향을 준 것으로 판단되지는 않았다. 특히 고농도군은 시험물질 노출시 노출 7일째부터 모체동물이 사료와 음용수를 정상적으로 섭취가 어려운 빈사 상태의 증상이었기 때문에 더욱 그러한 현상이 초래되었다고 판단된다.

<Table 5> Effect of methylbromide on section data of dams

Dose (ppm)	0	60	120	240
No. of pregnant animals	10	10	10	4
Corpora lutea (Mean±S.D.)	16.8±2.04	16.7±2.21	16.4±2.64	16.8±1.26
Implantations (Mean±S.D.)	15.3±0.82	15.4±1.27	14.6±3.46	15.0±0.82
% to corpora lutea (Mean±S.D.)	91.9±8.99	92.9±5.64	88.4±12.48	89.8±5.01
Fetal deaths (resorption+dead fetuses)	0	3	6	31
Resortions	0	3	6	22
Early	0	3	4	6
Late	0	0	2	16
Dead fetuses	0	0	0	9
Live fetuses				
Male/female	46/46	58/47	45/52	16/13
Sex Ratio (Male/Female)	1.00	1.23	0.87	1.23
Body weight of live fetuses				
Male (Mean±S.D.)	3.5±0.38	4.0±0.23	3.8±0.20	2.9±0.33
Female (Mean±S.D.)	3.4±0.30	3.7±0.30	3.5±0.25	2.6±0.48
Placental weight (Mean±S.D.)	0.44±0.02	0.43±0.04	0.45±0.03	0.41±0.20
No. of fetuses with external anomalies (%)	0	0	1	0

나. 태자 골격검사의 성적

태자의 골격염색 후 관찰결과를 <Table 6>에 나타내었다. 판별소견은 골격이상으로의 기능장애 유발여부와 골발생 정도를 판단하는 골화 정도에 따라

서 기형 (malformation), 변이 (variation), 골화지연 (retardation)으로 구분하였다. 제왕절개로 적출한 태자의 골격검사 결과 늑골말단소 (short 13th rib) 기형이 5례, 이분흉추추체 (bipartite ossification of lumber centrum) 3례, 아령형 흉추추체 (dumbbell ossification of lumber centrum) 3례, 그리고 치골의 불완전 골화 (incomplete ossification of pubis) 1례가 관찰되었다.

그러나 위의 소견결과를 보면 대조군과 노출군에 무작위 발생한 것으로 시험물질에 의한 기형, 변이 및 골화지연의 발생율의 통계학적인 유의차는 인정되지 않았다.

<Table 6> Effect of methylbromide on visceral findings in fetuses

Dose (ppm)	0	60	120	240
No. of dams	10	10	10	2
Fetuses (litters) examined	50	60	52	15
Fetuses with malformations(%)	0	1	1	3
Litters affected (%)	0	1	1	3
Short 13th rib	0	1	1	3
Fetuses with variations (%)	0	0	0	0
Litters affected(%)	0	0	0	0
Short supernumerary rib	0	0	0	0
Wavy rib	0	0	0	0
Fetuses with retardations(%)	3	2	0	2
Litters affected(%)	3	2	0	2
Bipartite ossification of lumber centrum	1	1	0	1
Dumbbell ossification of lumber centrum	1	1	0	1
Incomplete ossification of pubis	1	0	0	0

다. 내부 장기검사

태자의 내부장기 검사결과를 <Table 7>에 나타내었다. 검사결과 대조군에서 흉선경부잔류 (thymic remnant in the neck)가 1례가 발견되었으나 이는 자연발생적인 변이소견으로 판단되었으며, 중농도군에서 우심방 발육부전

(hypoplastic right atrium) 1례가 관찰되었으나 통계적 유의성은 인정되지 않았다.

<Table 7> Effect of methylbromide on skeletal findings in fetuses

Dose (ppm)	0	60	120	240
No. of pregnant animals	10	10	10	2
Fetuses (litters) examined	41	45	45	11
Fetuses with malformations(%)	0	0	1	0
Litters affected (%)	0	0	1	0
Hypoplastic right atrium	0	0	1	0
Fetuses with variations (%)	1	0	0	
Litters affected(%)	1	0	0	0
Thymic remnant in the neck	1	0	0	0

7. 운동능력 변화

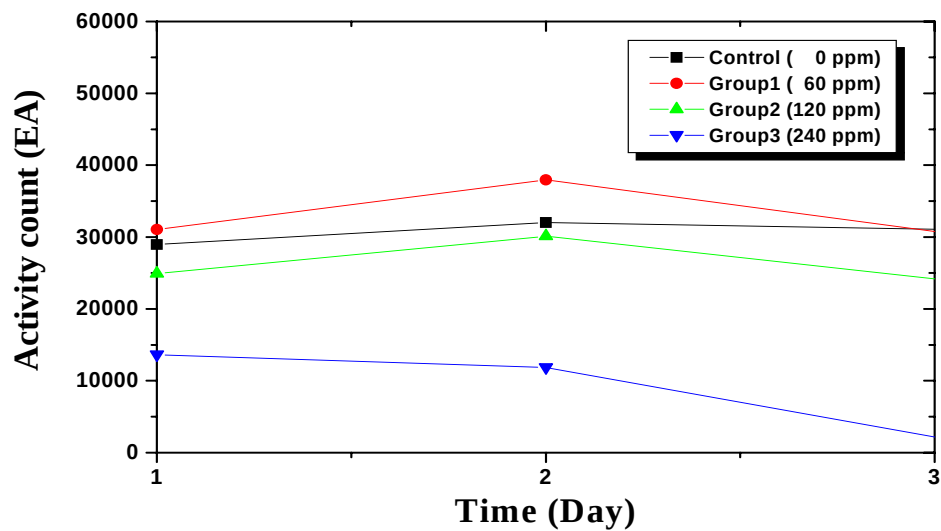
시험물질 노출에 의한 실험동물의 운동능 변화를 확인하기 위하여 운동능력측정장치 (Activity Monitoring System; SIBATA, JAPAN)를 이용 그 측정결과를 <Table 8>과 [Figure 4]에 나타내었다.

검토결과 대조군과 비교하여 저농도군 (60 ppm)의 운동량은 다소 증가하고 중농도 (120 ppm)은 다소 감소하였으나 유의성은 없었으며, 고농도군 (240 ppm)의 경우는 급격한 운동량 감소와 있는 것으로 나타났다. 특히, 고농도군은

다른 노출군에 비해 운동량이 크게 감소하였음을 알 수 있었으며 이원 원인으로는 시험물질에 의한 실험동물의 중추신경 장애에 따른 사지마비와 떨림, 비틀림, 활동성저하 등으로 판단되었다.

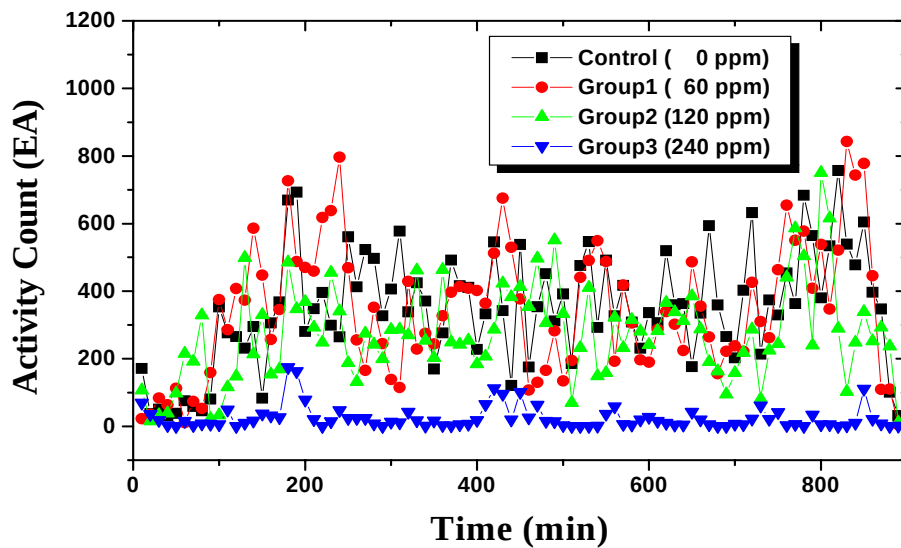
<Table 8> Value of the count S.D. male activity by time changes

폭로군 (ppm) 폭로일	0		60		120		240	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1	15,046	13,891	12,332	18,697	11,884	13,039	4,515	9,119
2	14,028	17,981	15,489	22,467	13,685	16,420	7,683	4,140
3	15,950	15,119	10,525	20,249	97,74	14,404	1,773	413
누 적	45,024	46,991	38,346	61,413	35,343	43,863	13,971	13,672
평 균	15,008	15,663	12,782	20,471	11,781	14,621	4,657	4,557
군 평 균	15,338.8±1,503.54		16,626.5±4,658.02		13,201.0±2,260.46		4,607.2±3,336.69	



[Figure 4] Value of the count S.D. male activity by time changes (1)

또한 각 군별 실험동물의 활동시간별 활동량 변화를 관찰하기 위해 측정 시간에 따른 운동량의 변화를 [Figure 5]에 나타내었다. 확인결과 시험물질 노출 5시간 후부터 활동력을 회복하여 90분가량 (측정시간별 기록 Appendix 6 참조) 가장 많은 활동성을 보였으며 이의 운동성 회복은 시험물질 노출 중단 시간이며 그로 인한 독성영향 회복과 물과 사료 섭취를 위하여 더욱 활발한 활동시간으로 평가되었다.



[Figure 5] Value of the count S.D. male activity by time changes (2)

8. 기형발생독성의 무유해영향농도(NOAEL)와 사람에 외삽

일반적으로 작업환경 노출기준은 그 대상물질의 물리화학적 특성과 취급 방법을 조사하고 미생물을 이용한 유전독성과 실험동물을 이용한 다양한 독성 시험과 사람에 대한 영향 및 그동안 일어났던 질병과 유해성에 대한 역학조사를 통해 허용가능 노출범위에 대한 과학적 근거를 마련하고, 이를 토대로 물질의 사용특성과 안전도 (안전계수), 경제적, 사회적, 환경적, 기술적 적용 가능성을 고려하여 검토하고 일정기간 적용 유예기간을 거쳐 문제점이 없을 경우 이

를 작업환경 노출기준으로 하는 방법이 보편적으로 적용되고 있다.

그러나 본 연구에서는 일반적 작업환경 노출기준 제안이 아닌 기형발생 독성 연구결과 측면에서의 사람에 대한 무유해영향농도 (non observed adverse effect level; NOAEL)를 산출해 보고자 한다.

즉, rats를 이용 흡입에 의한 기형발생독성연구 결과를 이용 이에 따른 무유해 영향농도 (NOAEL)를 산출하고 이를 토대로 폐환기율 및 노출시간을 이용한 방법 (Paustenbach, 1985., Williams, 1985)과 호흡량과 유기용제의 흡수율을 이용한 단시간 노출 허용농도 Dean B.J (1978)방법을 이용 무유해영향농도를 산출하고자 한다.

따라서 rats를 이용 흡입에 의한 기형발생 독성연구결과 무유해영향농도 (NOAEL)는 120 ppm이하로 평가되었으며, 이를 토대로 사람에 대한 무영향 농도와 단시간 노출농도를 산출하면 다음과 같다.

가. 폐 환기율 및 노출 시간에 따른 사람에의 무유해영향농도

Paustenbach, Williams가 이용한 폐환기율 및 유해물질 노출시간, 안전흡수량등을 이용하여 무영향 농도를 산출할 경우 근로자가 일정시간 동안 일정 농도의 유해물질에 노출될 때 체내에 흡수되는 유해물질의 양은 다음식에 의해 계산된다 (Paustenbach, 1985, Williams, 1985).

$$\text{체내흡수량(mg)} = C \times T \times V \times R$$

여기서 C : 공기 중 유해물질 농도 (mg/m³)

T : 노출시간 (hr)

V : 폐환기율 (또는 호흡율, Ventilation rate, breathing rate, m³/hr)

R : 체내 잔류율 (자료가 없을 경우 보통 1로 하나 벤젠의 경우 0.57,
톨루엔의 경우 0.50이므로 벤젠 수준인 0.57로 함)

폐환기율은 작업하지 않을 때 남성은 0.4-0.5 m³/hr, 여성은 0.3-0.4 m³/hr
이며, 경작업에서는 약 2배인 0.8-1.25m³/hr가 된다. 생체 내 흡수가 안전흡수
량 (safe dose)을 초과하지 않도록 규제하는 공기 중 농도가 허용농도로서
methyl bromide의 경우 사람에 대한 안전흡수량 data는 없으나 동물을 이용한
기형발생독성실험에서 rats의 안전흡수량은 120 ppm (호흡량을 감안 약 35
mg/Kg과 동일용량임)이하로 나타났으며 이의연구 결과를 이용 사람에 대한
외삽을 할 경우, 근로자의 평균 체중을 70 Kg으로 가정하면 인체 안전흡수량
은 다음과 같이 계산된다.

$$\text{안전흡수량} = 35 \text{ mg/Kg} \times 70 \text{ Kg} = 2,450 \text{ mg}$$

경작업시의 폐환기율을 1.252 m³/hr로 가정하고 안전흡수량을 상기 체내흡수
량식에 대입하면,

$$\begin{aligned} 2,450 \text{ mg} &= C \times T \times V \times R \\ &= C (\text{mg/m}^3) \times 8 (\text{hr}) \times 1.25 (\text{m}^3/\text{hr}) \times 0.57 \end{aligned}$$

따라서 이를 계산하면 $C = 429.8 \text{ mg/m}^3$ 이 되며, 이를 ppm으로 환산하면

$$429.8 \text{ mg/m}^3 \times 24.46 \ell / 94.95 \text{ g (Mw)} = 110.73 \text{ ppm이 된다.}$$

이는 동물의 독성실험 결과를 이용한 것으로 이는 신경독성물질이므로 사람에게 있어서의 안전도 계수 100을 고려할 때 사람에게 있어서 1일 8시간 작업 시 근로자의 작업환경 노출허용 농도는 1.107 ppm (약 1 ppm)이하로 산출되어 진다.

그러나 본 산출근거는 발암성을 배제한 실험동물의 흡입에 의한 기형발생독성의 무유해영향농도 (NOAEL; 120 ppm)를 기준으로 한 결과이다.

나. 호흡량과 체내 흡수율을 이용한 단시간 노출농도

상기 기형발생독성의 무유해영향농도 (NOAEL)를 토대로 한 사람의 단시간 노출 가능농도 (Short term exposure limit)를 Dean B.J (1978)가 이용한 체중과 유기용제의 흡수율에 의한 방법으로 산출할 경우는 다음과 같다.

$$D = K \cdot V \cdot M \cdot C / L \cdot W$$

단, D는 시험물질 투여 용량 (120 ppm 또는 35 mg/Kg)

K는 유기용제의 체내 흡수율 이며 벤젠의 경우 0.57, 톨루엔의 경우 0.50이나 methyl bromide의 경우 실험 결과가 없어 0.57을 사용

V는 흰쥐의 8시간 호흡량 (ℓ)으로 약 35ℓ (73 ml/min)

M는 methyl bromide의 분자량 (g)

C는 methyl bromide의 단시간 노출 가능농도 (ppm)

L은 기체상수 (24,460 cc)

W는 rats의 평균체중 (Kg)

따라서 이의 각각의 자료를 대입하여 계산하면

$$35 \text{ mg/Kg} = 0.57 \times 35 \ell \times 93.95 \text{ g} \times \text{PPM} / 24,460 \text{ cc} \times 0.35 \text{ Kg}$$

즉, methyl bromide 단시간 노출농도는 159.86 ppm이하로 계산되어지며, 신경 독성물질임을 감안 사람에 있어서의 안전도 계수를 100으로 고려 할 때 사람에 있어서의 1일 8시간 작업시 단시간 노출농도는 1.60 ppm (약 1.5 ppm)이하로 산출되어 졌다.

제 4 장 고 찰

Methyl bromide는 상온에서 기체이며 오존층 파괴물질 (Ozone-Depleting Substances, ODS)로 사용제한 물질로 규제 (몬트리올의정서, 1987)되고 있으나 가격이 저렴하고 살충효과가 강하여 곡물류, 과일류, 목재, 식품류의 훈증제 및 냉매, 소화제 등으로 한정 사용되어지고 있다. Methyl bromide의 가스상 물질이므로 취급자는 호흡기나 피부로부터 체내로 흡수되어 알킬화작용과 효소 억제작용, 호흡기와 폐장, 신경계에 영향을 미치며 (LaDou, 1997., Mu"ller, 1999)과 피부독성 (Yamamoto, 2000) 및 유전독성 (Garrier, 1996)이 있으며 피부에 닿으면 홍반과 부종이 생기며, 사람에 중추신경장해를 일으키는 독성이 강한 물질로 알려져 있지만 값이 싸고 살충작용이 강해 훈증제로 넓게 이용되어 왔다. 따라서 사용근로자들의 건강장해 발생도 빈번하여 왔으며 그 현상으로 임상적 의식장애, 전신발작증, 운동성실조, 언어장애, 소뇌장애, 시각장애, 말초신경장애 등의 병상이 있었으며 이들의 methyl bromide 관련성을 규명하기 위해 조사결과 methyl bromide의 취급자에서 일어나는 건강장해 유형이 유사하였으며 혈액 및 뇨를 분석한 결과 혈액의 브롬이온이 600 ng/ ℓ , 소변에서는 232 ng/ ℓ 이었다는 보고 (Tanaka S, 1991., Koga K, 1991)가 있었음이 확인되었으며 최근 우리나라에서도 methyl bromide 중독으로 인한 사망자의 혈중 브롬이온이 비 노출군에서는 4.5-5.8 μ g/g이었으나 중독사망자는 74.2-127 ppm, 입원 후 사망한 경우는 91.1-139 ppm, 입원 후 생존자는 32.8 ppm, 비 노출군에서는 2.5-5.8 ppm, 중독사망자는 74.2-139 ppm이었으며 (박성우, 1994., 유재훈, 1998), 2001년도 부산의 모 방역작업회사의 근로자에서도 중추성

운동실조증의 직업병발생보고 (동아일보, 2001)가 있었으며 이들의 혈중 브로마이드 농도가 평균 21mg/ℓ 로 일반인의 4.1mg/ℓ 보다 5배 높게 나타났다고 밝혔다.

따라서 향후 사람에 대한 직업병 및 건강장해 예방을 위해 독성과 유해성의 종류, 유해농도, 노출기간과의 상관관계 등의 연구를 위해 풍부한 동물실험을 통한 독성연구 자료가 필요하나 이러한 사례를 규명해 줄 수 있는 실험동물에 의한 연구 자료는 매우 부족하며 또한 사람에 대한 실험동물로서의 충분한 실험적 재현의 어려움이 있어왔다 (Akiko F, 1993). 이는 여러 요인이 있을 수 있으며 그 예로 최근 오존파괴물질로 지정되어 (몬트리올 의정서, 1987) 선진국에서는 2005년부터 전폐기로 하여 (개발도상국은 2015년까지) 선진국에서는 이에 대한 유해성 평가 제외 물질로 되어 있으며 특히 methyl bromide는 독성이 강한 가스상 물질로 취급이 용이하지 않으며 동물실험에 있어서도 methyl bromide의 농도와 동물에 미치는 영향의 양·반응곡선의 기울기는 상당히 급하고 감수성이 예민한 물질이므로 실험동물과 시험물질 노출시간, 노출기간별 시험농도 설정에 어려움이 있다 (Irish D, 1980).

따라서 본 연구에서도 실험농도 군별 농도비를 2로 하였으나 저·중농도에서는 독성영향이 크게 나타나지 않았으나 고농도인 240 ppm의 경우 60%의 치사를 보인 강한 독성작용을 나타내었다. 특히 그 독성 영향에서도 기형발생 독성보다는 일반 흡입독성과 신경독성과 관련이 있을 것으로 예측되는 운동능력이 크게 저하하는 현상을 확인 할 수 있었으며 그 판별법으로는 Kishi R 등 (Kishi R, 1993)이 이용한 적외선 감시 장치를 이용 실험동물의 움직임에 따른 운동량을 적산하는 방법을 이용하였고 중농도군에 비해 고농도군의 활동성은 35 %수준으로 저조한 현상을 보였다.

본 연구에서 methyl bromide에 의한 기형발생독성은 없었으나 240 ppm

군에서 태자 (F1)의 체중감소 경향을 보였으며 일반 흡입독성의 영향으로 240 ppm군에서 일부 동물의 사망과 임상적 이상소견, 체중의 변화, 사료섭취량의 변화, 혈액학적 검사에서 WBC, HGB, HCT 등의 변화와 운동능력의 현저한 감소 (대조군을 기준할 때 70 %)가 있었다. 그러나 120 ppm군에서도 운동능 저하는 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 또한 240 ppm군의 혈액학적 검사에 서 WBC HGB는 정상범위 (WBC; 6.7 - 14.5, HGB; 14.1 - 15.1)에 해당되었 으며 HCT는 유의성 있는 높은 결과를 보였으나 농도 의존적이지는 않았다. 따라서 본 연구에서는 시험물질이 rats의 흡입에 의해 생체에 미치는 무유해영 향농도 (NOAEL)는 120 ppm이하로 나타났으며 이러한 결과를 토대로 사람에 대한 노출 가능농도를 산출하고자 하였다. 일반적으로 근로자 건강장해 예방을 위한 작업환경 노출기준을 제안하기 위해 여는 그 물질의 물리화학적 특성과 취급의 특이성, 발암성 유무 등이 필요하며 유전독성시험을 통한 발암성을 예 측하고 실험동물을 이용한 각종 독성시험의 결과를 통하여 무유해영향농도 (NOAEL)를 산출해 낸다. 또한 사람에 있어서 작업환경 농도와 취급근로자의 건강이상 관련 유무판별 등의 역학조사와 사람에의 외삽을 위해 적용 대상자 들의 작업시간, 성별, 근로기간, 체중, 음식물 섭취량, 폐활량, 생체별 잠복기간, 인체의 반응성, 안전계수 등의 고려와 이러한 과학적 근거를 토대로 사업주 및 근로자, 관계전문가, 정부관계자로 구성된 위원회에서 근로조건, 경제여건, 작 업환경, 사회적 여건, 작업방법, 사람의 특성, 사용특성, 폭로경로, 사회 문화적 관계 등을 포함한 기타 여건들을 고려하여 절차에 따라 노출기준을 제정하는 것이 바람직할 것이다.

본 연구에서는 rats를 이용 흡입에 의한 기형발생독성시험을 통하여 무유 해영향농도 (NOAEL)를 찾아내고 이를 토대로 기형발생독성의 예방적 측면에 서의 사람에 노출가능 농도를 구하고 신경독성이 강하고 유전독성 물질임을

감안 안전계수를 100으로 하여 8시간 사람에 노출 가능한 농도를 산출하였다. 그 결과 rats의 methyl bromide 흡입에 의한 기형발생독성시험에서 rat에 미치는 무유해영향농도는 120 ppm이하로 평가되었으며 이를 사람에 대한 경작업시의 작업환경농도로 외삽할 경우 기형발생독성적 측면의 무유해영향농도는 1 ppm (3.88 mg/m³)이하, 단시간 노출가능 농도는 1.5 ppm (5.82 mg/m³)이하로 산출되었다. 그러나 본 물질의 우리나라 작업환경 노출기준 (노동부, 2002)은 5 ppm (20 mg/m³)이며 미국 (ACGIH, 2002)은 1 ppm (3.88 mg/m³), 일본 (日本産業衛生學會, 2001)은 1 ppm (3.88 mg/m³)으로 관리되고 있다.

따라서 최근 methyl bromide에 의한 직업병 발생에 대한 대책의 일환으로 우리나라 작업환경 노출기준 (TWA)에 대해 재검토하고 필요시 개정할 필요성이 있는 것으로 판단된다. 이의 작업환경 노출기준 설정을 위하여 본 실험동물을 이용 흡입에 의한 기형발생독성 평가 자료와 다른 다양한 유해성 평가 자료들을 토대로 작업환경 노출기준을 새로이 개정하는데 기형발생독성 검토 자료로 활용되어져야 할 것이다.

제 5 장 결 론

옥수수, 콩 등의 농산물과 목재류의 살충 훈증제로 많이 사용되는 가스상 물질의 methyl bromide를 시험물질로 하여 SD rats이용 각 군별 0, 60, 120, 240 ppm, 1일 6시간으로 반복 흡입노출에 의한 기형발생독성 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험동물의 임상검사 결과 240 ppm군에서 비후와 항문부의 출혈, 혈뇨 배출, 경련과 사지마비에 의한 운동실조, 태아착상 저조와 폐사 등의 강한 독성작용을 보였으며 60, 120 ppm군의 경우 일부 노출기간 활동성 저하가 있었으나 노출 종료 후 회복되었으며 임상적 특이 이상소견은 없었다.
2. 시험물질 노출기간 중 240 ppm군은 체중의 급격한 저하와 사료섭취량의 감소가 있었으며, 혈액검사에서 WBC, HGB, HCT의 유의한 증가 ($p<0.05$)를 보였다. 그러나 WBC와 HGB는 정상범위였으며 HCT는 농도 의존적이지 않았고, RBC, MCV, MCH, MCHC, PLT 등은 정상 범주 내에 있었다.
3. 기형발생독성 검사에서 240 ppm군에서 태자의 중량이 감소하고 초기흡수 및 후기흡수의 배자가 크게 증가하였으나, 태자의 외부 형태이상, 골격기형, 변이, 골화지연 등의 골격검사와 내부 장기의 변성, 기형, 변이, 발육지연 등의 태자에 대한 내부 장기 검사에서 시험물질에 의한 특이적 이상소견은 없었다.

4. 시험물질 노출에 따른 운동능력 변화시험에서 60, 120 ppm군에서는 특이적 변화가 없었으나 240 ppm군에서는 중추신경 장애에 따른 사지마비와 비틀림, 떨림 등의 영향이 나타났으며 급격한 운동성저하 (대조군의 30% 수준)를 보였다.
5. 본 연구 결과를 토대로 기형발생독성시험에서 methyl bromide의 rats에 의한 무유해영향농도 (NOAEL)는 120 ppm이하로 평가되었으며 이를 기형발생독성의 예방적 측면에서 사람에 외삽한 경우 1일 8시간 경 작업시 노출 가능 농도는 1 ppm이하, 단시간 노출농도는 1.5 ppm이하로 산출되어 졌다.

제 6 장 참고문헌

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure Indices 1994-1995. Cincinnati, ACGIH, 2002.
2. Akiko F., To shihisi H, Neurotoxicity of Methyl bromide - Neuropathologic *Evaluation, J uoeh* 15(1):21-27, 1993.
3. Barrow M. V., Taylor W. Jape. *J. Morph.*, 127:291-306, 1967.
4. Bauer JD. Clinical laboratory methods 9th ed. *Clinical chemistry, C.V. Mosby*, 652p, 1982.
5. Chavez CT, Hepler RS, Straatsma BR. Methyl bromide optic atrophy. *Am. J. Ophthalmol.*, 15:99(6):715-719, 1985.
6. De Haro L, Gastaut JL, Jouglard J, Renacco e. Central and peripheral neurotoxic effects of chronic methyl bromide intoxication *J. LaDou. Environ. Med. 2nd edition.* 1994.
7. Dean B.J, Genetic toxicology of benzene, toluene, xylene, and phenols. *Mutation Res.* 47; 75-97 1978.
8. Garrier R, Rambourg-Schepense, Muller a, Hallier E. Glutathiontransferase activity and formation of machromolecular adducts in two cases of acute methly bromide poisoning. *Occup. Environ. Med.*, 1996;53:211-215
9. Hezemans-Boer M, Toonstra J, Meulenbelt J, Zwaveling JH, Sangster B,

- van Vloten WA. Skin lesions due to exposure to methyl bromide. *Arch. Dermatol.* 124(6):241-250, 1988.
10. Horimoto M., Ariyuki F., et al. *Cong. Anom.*, 38:153-237, 1998.
 11. Inouye M. *Cong. Anom.*, 16:171-173, 1976.
 12. Irish D et al., *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 22:218, 1980.
 13. Kawamura S., Hirohashi A., Kato T. *Cong. Anom.*, 30:93-95, 1990.
 14. Kishi R, Itoh I, Ishizu S, Harabuchi I, Miyake H. Symptoms among workers with long-term exposure to MM. An epidemiological study. *Sangyo Igaku.* 33(4):241-250, 1991.
 15. Kishi R, Harabuchi I, Katakura Y, Miyake H., Acute effects of trichloroethylene on blood concentrations and performance decrements in rats and their relevance to humans. *British Journal of Industrial Medicine* 50:470-480, 1993.
 16. Koga K, Hara K, Hori H, Kodama Y, Okubo T. Determination of bromide ion concentration in urine using a head space gas chromatography and ion chromatography biological monitoring for methyl bromide exposure. *J. UOEH.*, 13(1):19-24, 1991.
 17. LaDou J. *Occup Environ Med* 2nd ed.; Occupational exposures; Gases & other inhalants. edited by Kuschner WG & Blanc PD. Appleton & Lange; 1997. p.581
 18. Müller M, Reinholder P, Lange M, etc. Photometric determination of human serum bromide levels a convenient biomonitoring parameter for methyl bromide exposure. *Toxicol. letters.*, 107:155-159, 1999.
 19. OECD: OECD guidelines for testing of chemicals, 1992.

20. Paustenbach, D.J. : Occupational Exposure Limits, Pharmacokinetics, and Unusual Work Schedules. In 'Patty's Industrial Hygiene and Toxicology', Vol. III A (edited by Cralley, L.J. and L.V. Cralley), pp. 111-277, A Wiley Interscience Publication, New York, 1985.
21. Tanaka S, Abuku S, Seki Y, Imaniya S. Evaluation of methyl bromide exposure on the plant quarantine fumigators by environmental and biological monitoring. *Ind. Health.*, 29:11-21, 1991.
22. Williams, P.L. and J.L. Burson (editors) : Industrial Toxicology-Safety and Health Applications in the Workplace. pp.21-25, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1985
23. Yamano Y, Ito I, Nagano N, Ishizu S. A simple determination method of bromide ion in plasma of methyl bromide workers by head space gas chromatography. *Jpn. J. Ind. Health.*, 29:196-201, 1987.
24. Yamamoto O, Hori H, Tanaka, etc. Experimental exposure of skin to methyl bromide. a toxicokinetic and histopathological study. *Arch. Toxicol.*, 73(2):641-648, 2000.
25. 日本産業衛生學會, 許容濃度提案理由書集. 中央労働災害防止協會, 2001.
26. 노동부, 화학물질 및 물리적인자의 노출기준 (고시 제200-8호), 노동부, 2002
27. 동아일보, “수입농산물 방역 근로자 잇단 농약중독”. 2001; 3. 30
28. 몬트리올 의정서, 오존층 파괴물질에 관한 몬트리올 의정서. 1987
29. 박성우, 김영운, 유재훈, 김동환, 진광호. Ion chromatography에 의한 혈액 중 음이온 및 양이온의 분석에 관하여. *Annual report of N.I.S.I.*, 26:207-213, 1994.

30. 유재훈, 이상기, 진광호, 인상환. Methylbromide에 중독된 인체시료중 브롬 이온의 함량. *Analytical science & technology*, 11(2):88-91, 1998.

제 7 장 Appendixes

Appendix 1. Temperature (T) and relative humidity (RH) in inhalation chamber for exposed days

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (60 ppm)		Group 2 (120 ppm)		Group 3 (240 ppm)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
1	Mean	23.0	67.9	22.6	63.8	22.9	63.8	22.9	67.1
	S.D.	0.93	6.96	0.91	5.13	0.90	4.89	1.04	5.69
2	Mean	23.3	67.0	22.8	62.4	23.1	62.9	23.0	65.7
	S.D.	1.63	8.50	1.66	6.01	1.54	5.51	1.67	6.26
3	Mean	24.2	67.2	24.0	62.0	24.1	63.5	24.1	60.7
	S.D.	0.61	6.34	0.60	4.36	0.63	4.59	0.62	7.22
4	Mean	25.4	68.1	25.0	62.8	24.9	64.9	25.5	64.9
	S.D.	1.15	6.25	1.35	5.10	2.01	4.67	1.21	7.58
5	Mean	24.3	65.4	23.8	61.3	24.5	61.7	25.0	61.4
	S.D.	0.45	7.61	0.62	6.34	0.60	5.87	0.72	5.64
6	Mean	24.8	60.2	24.4	57.3	24.8	57.5	25.5	57.7
	S.D.	0.97	6.49	1.26	4.81	1.06	4.91	0.99	4.45
7	Mean	25.2	57.6	25.2	54.7	25.3	55.3	25.5	57.8
	S.D.	1.10	5.90	1.09	3.79	1.14	4.19	1.24	5.43
8	Mean	25.4	52.7	25.3	51.5	25.4	50.9	25.7	52.9
	S.D.	0.19	4.88	0.23	3.59	0.23	3.50	0.22	4.13
9	Mean	24.6	48.9	24.6	48.1	24.6	48.5	24.7	51.3
	S.D.	0.87	4.13	0.88	2.92	0.86	2.92	0.94	3.56
10	Mean	24.7	45.6	24.5	45.4	24.6	45.9	23.9	48.4
	S.D.	0.93	4.07	1.09	3.07	1.05	2.45	1.15	3.47
11	Mean	24.9	51.1	24.4	50.3	24.7	50.5	23.7	54.0
	S.D.	0.94	3.54	1.06	2.59	1.01	25.42	0.86	3.84
12	Mean	25.1	51.2	24.5	50.5	24.8	50.6	23.9	54.4
	S.D.	0.99	3.89	1.02	3.20	1.08	2.95	1.04	4.24
13	Mean	24.9	56.9	24.2	55.8	24.4	56.7	23.5	61.4
	S.D.	1.33	6.27	1.46	4.97	1.41	6.14	1.34	7.51
Total	Mean	24.6	58.4	24.3	55.8	24.5	56.4	24.4	58.3
	S.D.	0.74	8.08	0.81	6.28	0.74	6.59	0.99	5.85

Appendix 2. Pressure (P) and Flow Rate (R) in inhalation chamber for
exposed days

Unit : P(mmH₂O), R(l/min)

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (60 ppm)		Group 2 (120 ppm)		Group 3 (240 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
1	Mean	-10.0	202.1	-10.0	196.4	-9.9	201.4	-10.1	199.1
	S.D.	0.07	0.65	0.30	2.10	0.24	0.43	0.09	0.60
2	Mean	-10.0	201.9	-10.2	199.2	-10.1	201.3	-10.1	198.9
	S.D.	0.07	0.62	0.14	0.60	0.08	0.50	0.09	0.51
3	Mean	-10.0	202.2	-10.1	199.8	-10.1	201.5	-10.1	199.1
	S.D.	0.06	0.48	0.05	0.40	0.08	0.33	0.09	0.44
4	Mean	-10.0	202.2	-10.1	199.9	-10.1	201.3	-10.1	199.2
	S.D.	0.06	0.49	0.05	0.43	0.07	0.46	0.09	0.52
5	Mean	-10.0	202.4	-10.1	199.7	-10.1	201.3	-10.1	198.9
	S.D.	0.06	0.59	0.05	0.52	0.08	0.36	0.08	0.50
6	Mean	-10.1	202.3	-10.1	199.8	-10.1	201.2	-10.1	198.9
	S.D.	0.08	0.53	0.04	0.59	0.07	0.51	0.09	0.46
7	Mean	-10.0	202.8	-10.1	200.4	-10.0	201.5	-10.1	199.3
	S.D.	0.07	0.45	0.04	0.41	0.07	0.40	0.07	0.47
8	Mean	-10.1	202.1	-10.0	199.3	-10.0	201.2	-10.0	198.1
	S.D.	0.07	1.05	0.07	1.38	0.06	0.40	0.15	1.06
9	Mean	-10.0	202.4	-10.0	197.6	-10.0	200.8	-10.0	196.8
	S.D.	0.07	0.39	0.07	0.39	0.07	0.33	0.08	0.42
10	Mean	-10.0	202.8	-10.0	197.8	-9.9	201.1	-9.8	197.3
	S.D.	0.14	0.71	0.06	0.48	0.17	0.56	0.28	0.64
11	Mean	-9.9	203.1	-10.0	198.1	-9.7	201.4	-9.7	197.5
	S.D.	0.13	0.46	0.07	0.41	0.17	0.35	0.34	0.41

Volume in chamber : 1,000 L

Unit : P(mmH ₂ O), R(l/min)									
Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (60 ppm)		Group 2 (120 ppm)		Group 3 (240 ppm)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
12	Mean	-10.0	202.8	-9.9	198.1	-9.8	201.2	-10.0	197.2
	S.D.	0.06	0.54	0.16	0.35	0.22	0.43	0.07	0.49
13	Mean	-10.0	203.0	-9.8	198.4	-10.0	201.3	-10.0	197.5
	S.D.	0.07	0.67	0.20	0.52	0.07	0.54	0.09	0.57
Total	Mean	-10.0	202.5	-10.0	198.8	-10.0	201.3	-10.0	198.3
	S.D.	0.04	0.39	0.10	1.17	0.13	0.18	0.13	0.91

Volume in chamber : 1,000 L

Appendix 3. Concentration of methyl bromide in inhalation chamber
for exposed days

Exposed day	Group 1 (60 ppm)	Group 2 (120 ppm)	Group 3 (240 ppm)
1	59.7 ± 8.17	117.9 ± 7.80	236.5 ± 27.97
2	60.9 ± 1.38	122.0 ± 3.25	241.9 ± 5.24
3	58.4 ± 9.70	113.2 ± 16.32	225.6 ± 38.26
4	60.5 ± 2.30	119.6 ± 4.26	238.3 ± 8.98
5	59.2 ± 2.49	120.6 ± 5.90	238.2 ± 11.36
6	59.0 ± 1.44	119.2 ± 2.85	237.6 ± 5.93
7	57.5 ± 1.27	116.7 ± 2.39	232.2 ± 5.33
8	59.2 ± 2.00	117.1 ± 4.04	236.8 ± 7.98
9	59.2 ± 1.41	119.3 ± 3.63	225.9 ± 2.11
10	57.6 ± 2.65	113.4 ± 5.91	208.0 ± 10.93
11	63.4 ± 1.80	125.2 ± 2.86	233.0 ± 9.95
12	61.4 ± 2.02	121.5 ± 4.56	232.2 ± 7.06
13	61.9 ± 1.51	125.2 ± 16.32	241.9 ± 38.26
Min	57.5	113.2	208.0
Max	63.4	125.2	241.9
Total Mean	59.8 ± 1.72	119.0 ± 3.39	232.6 ± 8.81

All values are expressed as mean ± SD.

Total exposed times were 6 hours a day, continue 13 days.

Appendix 4. Changes of body weight in female SD rats inhaled methyl bromide during the experiment

Unit : g

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (60 ppm)	Group 2 (120 ppm)	Group 3 (240 ppm)
0	253.3 ± 12.62	257.1 ± 10.89	258.55 ± 11.98	255.7 ± 13.65
6	288.3 ± 15.16	291.59 ± 11.60	295.0 ± 15.57	286.1 ± 10.52
9	295.4 ± 11.15	300.7 ± 18.82	296.3 ± 15.74	259.3* ± 15.43
13	318.4 ± 15.26	322.1 ± 16.73	313.39 ± 16.19	227.3* ± 14.2
16	340.4 ± 18.25	345.4 ± 17.89	325.9 ± 20.62	213.9* ± 39.79
20	400.9 ± 14.16	409.5 ± 18.46	393.0 ± 23.17	244.8* ± 93.30

All values are expressed as mean ± SD.

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

Appendix 5. Changes of food consumption in female SD rats inhaled
methyl bromide during the experiment

Unit : g/day/rat

Exposed day	Group 0 (Control)	Group 1 (60 ppm)	Group 2 (120 ppm)	Group 3 (240 ppm)
1	23.3 ± 2.24	23.2 ± 1.51	23.7 ± 2.25	23.0 ± 1.65
7	22.6 ± 2.37	22.9 ± 2.50	18.8 ± 7.66	8.2 ± 3.17
10	26.6 ± 5.28	24.8 ± 2.76	26.8 ± 8.16	17.2 ± 3.15
14	25.4 ± 3.30	23.6 ± 1.53	23.5 ± 2.64	21.1 ± 36.33
17	27.5 ± 3.33	31.1 ± 1.93	28.1 ± 1.78	7.1 ± 12.30
20	25.0 ± 2.51	26.1 ± 3.45	26.1 ± 2.18	14.6 ± 14.91
Total Mean	24.9 ± 1.75	25.1 ± 1.31	24.2 ± 2.87	18.0 ± 5.24

All values are expressed as mean ± SD.

Appendix 6. Hematological results in female SD rats after inhaled methyl bromide

혈액일반검사 (CBC)								
No.	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
2001	7.2	5.59	10.8	31.7	56.7	19.3	34.1	1077
2002	7.5	5.32	10.1	29.7	55.8	19	34	1109
2003	5.7	5.49	10.5	31.2	56.8	19.1	33.7	1018
2004	6.2	5.62	10.8	31.8	56.6	19.2	34	1070
2005	10	5.74	10.5	31.1	54.2	18.3	33.8	1176
2006	7.5	5.72	10.9	30.8	53.8	19.1	35.4	1104
Average	7.4	5.6	10.6	31.1	55.7	19.0	34.2	1092.3
S.D	1.49	0.16	0.30	0.76	1.33	0.36	0.62	52.29
No.	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
2101	6.9	5.87	11.2	32	54.5	19.1	35	1202
2102	9.2	5.38	10.2	32.2	59.9	19	31.7	1108
2103	6.8	5.28	10	30.2	57.2	18.9	33.1	1110
2104	8	5.34	10.2	30	56.2	19.1	34	1062
2105	5.6	5.3	10	29.2	55.1	18.9	34.2	1033
2106	9	5.34	10	28.6	53.6	18.7	35	977
2107	7.1	5.09	10.2	29.7	58.3	20	34.3	938
Average	7.5	5.4	10.3	30.3	56.4	19.1	33.9	1061.4
S.D	1.29	0.24	0.43	1.36	2.22	0.42	1.17	88.94
No.	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
2201	5.1	4.93	9.9	27.8	56.4	20.1	35.6	1010
2202	8.6	5.15	9.9	30.1	58.4	19.2	32.9	890
2203	6.4	5.92	10.8	31.8	53.7	18.2	34	1186
2204	7.6	5.13	9.6	28.6	55.8	18.7	33.6	1180
2205	11.6	5.74	10.7	31.2	54.4	18.6	34.3	910
2206	6	5.49	10.5	30.1	54.8	19.1	34.9	988
2207	11.2	5.26	10.3	30	57	19.6	34.3	1293
Average	8.1	5.4	10.2	29.9	55.8	19.1	34.2	1065.3
S.D	2.54	0.36	0.45	1.38	1.63	0.64	0.87	154.63
No.	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
2303	13.1	5.18	9.7	27.8	53.7	18.7	34.9	636
2304	7.2	8	14.7	42.2	52.8	18.4	34.8	685
2305	12.1	8.44	14.6	45.1	53.4	17.3	32.4	1069
2307	9.9	4.77	9.3	29.2	61.2	19.5	31.8	1283
Average	10.6	6.6	12.1	36.1	55.3	18.5	33.5	918.3
S.D	2.62	1.89	2.98	8.85	3.97	0.91	1.61	310.83
<i>P</i>	<i>0.088</i>	<i>0.522</i> <i>NF</i>	<i>0.455</i> <i>NF</i>	<i>0.675</i> <i>NF</i>	<i>0.865</i>	<i>0.344</i>	<i>0.682</i>	<i>0.753</i>
NF: Normality Test Failed								

Appendix 7. Value of the count S.D. male activity by time changes (1)

File name	MB1-01.LAW	MB1-02.LAW	MB1-03.LAW	MB1-04.LAW	MB1-05.LAW	MB1-06.LAW	MB1-07.LAW	MB1-08.LAW	
Interval	10	10	10	10	10	10	10	10	
Start day	2002-06-26	2002-06-26	2002-06-26	2002-06-26	2002-06-26	2002-06-26	2002-06-26	2002-06-26	
Start time	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	시간당운동량
06/26/2000 18:10	0	71	0	112	1	1	50	0	238
06/26/2000 18:20	15	20	10	59	9	7	72	0	192
06/26/2000 18:30	5	4	12	66	1	21	20	0	129
06/26/2000 18:40	6	22	8	18	0	11	8	0	73
06/26/2000 18:50	39	18	3	28	26	38	9	0	161
06/26/2000 19:00	1	17	52	25	177	8	9	0	289
06/26/2000 19:10	10	23	136	102	9	22	23	0	325
06/26/2000 19:20	17	41	45	331	2	7	51	0	494
06/26/2000 19:30	51	47	5	66	5	9	5	0	188
06/26/2000 19:40	9	239	6	59	40	40	6	0	399
06/26/2000 19:50	9	34	10	173	43	59	19	0	347
06/26/2000 20:00	39	19	14	252	82	51	15	0	472
06/26/2000 20:10	203	64	40	269	97	149	3	0	825
06/26/2000 20:20	225	104	64	415	228	136	5	0	1197
06/26/2000 20:30	298	64	172	302	21	207	13	130	1207
06/26/2000 20:40	158	175	161	226	181	165	52	89	1207
06/26/2000 20:50	105	326	118	507	274	209	4	211	1754
06/26/2000 21:00	128	411	383	429	319	179	147	231	2227
06/26/2000 21:10	25	304	181	256	245	42	0	53	1106
06/26/2000 21:20	28	126	291	296	224	66	20	9	1060
06/26/2000 21:30	72	283	148	302	75	158	50	9	1097
06/26/2000 21:40	110	324	123	156	149	154	31	46	1093
06/26/2000 21:50	4	135	132	120	200	134	64	13	802
06/26/2000 22:00	146	176	171	102	95	58	52	63	863
06/26/2000 22:10	234	124	299	125	120	170	96	236	1404
06/26/2000 22:20	250	81	96	52	196	85	102	20	862
06/26/2000 22:30	297	68	130	69	31	146	64	14	819
06/26/2000 22:40	108	107	227	67	51	236	74	9	863
06/26/2000 22:50	230	63	20	50	216	186	61	43	869
06/26/2000 23:00	394	109	129	150	264	234	14	50	1344
06/26/2000 23:10	186	243	179	27	102	72	45	67	921
06/26/2000 23:20	356	141	365	221	97	147	117	58	1502
06/26/2000 23:30	250	75	229	282	165	168	51	136	1356
06/26/2000 23:40	145	207	103	331	87	133	16	125	1147
06/26/2000 23:50	77	240	94	76	89	142	69	7	794
06/27/2000 0:00	111	187	93	244	94	97	8	109	943
06/27/2000 0:10	122	153	260	133	121	180	3	223	1195
06/27/2000 0:20	343	320	104	332	263	125	33	10	1530
06/27/2000 0:30	209	302	83	316	141	191	76	110	1428
06/27/2000 0:40	118	322	256	214	98	98	112	163	1370
06/27/2000 0:50	77	174	136	265	193	180	58	39	1122
06/27/2000 1:00	65	155	56	103	28	133	17	254	811
06/27/2000 1:10	212	176	182	165	184	209	20	103	1251
06/27/2000 1:20	243	208	166	230	240	162	27	91	1367
06/27/2000 1:30	317	298	127	403	256	250	101	293	2045
06/27/2000 1:40	86	39	42	204	150	135	32	6	694
06/27/2000 1:50	59	204	293	158	59	174	17	172	1136
06/27/2000 2:00	185	179	91	256	206	211	62	86	1274
06/27/2000 2:10	63	122	134	101	72	136	36	167	831
06/27/2000 2:20	241	204	223	70	52	140	56	85	1071
06/27/2000 2:30	280	35	127	38	164	151	75	112	982
06/27/2000 2:40	70	71	141	64	66	138	14	106	670
06/27/2000 2:50	158	170	163	438	22	163	2	12	1128
06/27/2000 3:00	289	63	98	352	199	275	98	82	1466
06/27/2000 3:10	353	172	39	429	76	113	64	75	1321
06/27/2000 3:20	302	185	106	52	309	192	59	263	1468
06/27/2000 3:30	232	67	123	11	16	128	21	175	773
06/27/2000 3:40	39	29	192	89	50	70	126	245	840
06/27/2000 3:50	55	74	50	155	124	147	46	175	826
06/27/2000 4:00	42	245	64	40	267	271	55	186	1170
06/27/2000 4:10	181	327	82	119	299	330	21	72	1431
06/27/2000 4:20	142	150	178	179	159	149	24	164	1145
06/27/2000 4:30	278	340	63	408	283	170	28	295	1865
06/27/2000 4:40	125	220	73	191	250	285	50	55	1249
06/27/2000 4:50	335	208	135	45	54	182	13	103	1075
06/27/2000 5:00	157	73	186	91	150	36	4	257	954
06/27/2000 5:10	73	91	183	88	112	234	22	112	915
06/27/2000 5:20	201	75	95	308	46	53	17	88	883
06/27/2000 5:30	99	86	214	145	54	137	33	136	904
06/27/2000 5:40	294	100	300	384	28	89	93	113	1401
06/27/2000 5:50	163	144	137	167	116	64	63	81	935
06/27/2000 6:00	483	397	257	265	228	213	123	250	2216
06/27/2000 6:10	138	119	123	66	2	78	43	51	620
06/27/2000 6:20	265	166	189	406	53	112	47	141	1379
06/27/2000 6:30	169	109	99	334	372	217	59	155	1503
06/27/2000 6:40	209	106	30	406	177	154	92	160	1334
06/27/2000 6:50	177	207	145	190	154	133	94	36	1136
06/27/2000 7:00	339	178	290	282	67	168	163	237	1724
06/27/2000 7:10	323	251	329	522	79	195	69	61	1829
06/27/2000 7:20	290	240	253	367	392	95	89	269	1995
06/27/2000 7:30	184	158	193	514	324	220	50	266	1939
06/27/2000 7:40	327	230	51	340	178	133	94	256	1609
06/27/2000 7:50	335	156	76	239	207	265	168	213	1659
06/27/2000 8:00	200	120	247	417	185	397	70	68	1704
06/27/2000 8:10	265	203	313	444	330	281	156	24	2016
06/27/2000 8:20	348	169	274	513	79	294	50	124	1851
06/27/2000 8:30	303	358	291	217	41	346	3	59	1513
06/27/2000 8:40	121	114	3	34	36	206	11	196	721
06/27/2000 8:50	0	44	8	24	30	78	30	23	237
06/27/2000 9:00	23	43	0	9	28	17	92	9	221
운동량합계	15046	13891	12332	18697	11884	13039	4515	9119	98523

Appendix 7. Value of the count S.D. male activity by time changes (2)

File name	MB2-01.LAW	MB2-02.LAW	MB2-03.LAW	MB2-04.LAW	MB2-05.LAW	MB2-06.LAW	MB2-07.LAW	MB2-08.LAW	
Interval	10	10	10	10	10	10	10	10	
Start day	2002-06-27	2002-06-27	2002-06-27	2002-06-27	2002-06-27	2002-06-27	2002-06-27	2002-06-27	
Start time	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	시간당운동량
06/27/200 18:10	100	121	106	418	26	185	158	27	1139
06/27/200 18:20	76	44	39	36	45	61	17	8	326
06/27/200 18:30	74	6	12	197	47	25	39	1	401
06/27/200 18:40	11	20	48	332	4	40	5	1	461
06/27/200 18:50	13	20	0	297	9	7	19	1	366
06/27/200 19:00	78	44	30	214	22	208	14	13	609
06/27/200 19:10	71	21	12	73	33	11	5	3	229
06/27/200 19:20	235	50	91	44	32	19	0	12	483
06/27/200 19:30	92	109	4	275	151	195	107	10	943
06/27/200 19:40	12	157	11	396	147	40	5	6	774
06/27/200 19:50	41	268	100	326	6	63	10	16	830
06/27/200 20:00	54	68	231	395	35	208	17	14	1022
06/27/200 20:10	106	277	87	429	154	171	6	17	1247
06/27/200 20:20	274	405	50	398	223	247	106	12	1715
06/27/200 20:30	203	257	122	299	270	63	161	8	1383
06/27/200 20:40	67	285	334	493	98	324	113	158	1872
06/27/200 20:50	107	285	236	413	93	374	93	149	1750
06/27/200 21:00	360	267	262	468	332	325	224	103	2341
06/27/200 21:10	270	137	240	481	323	289	35	30	1805
06/27/200 21:20	300	221	271	247	200	14	14	2	1452
06/27/200 21:30	138	198	387	453	462	116	26	5	1815
06/27/200 21:40	34	102	270	272	194	36	139	5	1052
06/27/200 21:50	32	114	275	467	103	180	7	33	1211
06/27/200 22:00	324	180	309	286	343	266	8	4	1720
06/27/200 22:10	265	130	259	12	54	207	193	12	1132
06/27/200 22:20	95	125	240	39	34	150	109	16	798
06/27/200 22:30	245	235	211	148	79	274	33	33	1259
06/27/200 22:40	339	279	69	58	50	360	189	70	1414
06/27/200 22:50	335	224	172	313	95	268	102	4	1503
06/27/200 23:00	130	267	183	315	188	243	70	29	1425
06/27/200 23:10	297	389	97	192	73	117	77	15	1257
06/27/200 23:20	216	277	133	19	142	150	8	90	1035
06/27/200 23:30	164	92	184	111	78	215	11	33	888
06/27/200 23:40	138	262	279	210	193	211	4	57	1354
06/27/200 23:50	130	290	247	292	180	47	0	16	1202
06/28/200 0:00	177	362	132	223	63	49	12	20	1038
06/28/200 0:10	68	164	103	309	221	153	43	6	1067
06/28/200 0:20	92	206	131	117	112	242	7	11	918
06/28/200 0:30	67	221	263	312	122	64	110	31	1190
06/28/200 0:40	225	122	199	459	191	227	128	74	1605
06/28/200 0:50	403	355	65	372	193	159	153	15	1715
06/28/200 1:00	288	441	226	173	55	196	166	15	1560
06/28/200 1:10	124	311	240	76	174	130	42	11	1108
06/28/200 1:20	244	87	172	154	272	171	15	6	1121
06/28/200 1:30	373	204	288	332	209	297	278	66	2047
06/28/200 1:40	153	143	77	257	160	128	32	20	970
06/28/200 1:50	171	210	68	49	141	230	31	31	951
06/28/200 2:00	347	422	170	174	190	213	83	36	1635
06/28/200 2:10	238	169	259	298	255	84	35	51	1389
06/28/200 2:20	227	226	309	137	154	282	115	39	1489
06/28/200 2:30	184	184	166	168	66	24	276	62	1130
06/28/200 2:40	208	246	100	411	181	260	165	51	1622
06/28/200 2:50	124	287	230	318	216	120	45	45	1757
06/28/200 3:00	85	384	162	363	54	330	134	128	1640
06/28/200 3:10	354	289	274	225	207	165	107	63	1854
06/28/200 3:20	43	337	322	481	90	256	51	94	1654
06/28/200 3:30	109	108	262	164	162	370	58	8	1241
06/28/200 3:40	206	75	199	76	138	349	19	6	1068
06/28/200 3:50	49	107	167	137	150	156	92	6	864
06/28/200 4:00	70	84	145	159	27	320	57	21	893
06/28/200 4:10	217	76	51	54	51	31	145	9	834
06/28/200 4:20	215	181	19	30	199	96	21	129	890
06/28/200 4:30	351	235	207	128	128	164	11	70	1294
06/28/200 4:40	139	323	237	172	243	43	65	11	1233
06/28/200 4:50	33	377	109	89	204	169	252	22	1255
06/28/200 5:00	50	256	210	229	96	77	148	47	1113
06/28/200 5:10	94	329	57	275	179	92	107	55	1188
06/28/200 5:20	55	134	127	176	127	43	123	51	836
06/28/200 5:30	77	162	134	170	129	201	30	74	977
06/28/200 5:40	46	104	284	102	19	37	24	13	629
06/28/200 5:50	112	216	72	196	112	30	112	51	901
06/28/200 6:00	290	268	293	361	148	176	240	79	1855
06/28/200 6:10	72	216	62	31	41	32	127	54	635
06/28/200 6:20	162	152	167	117	128	43	102	143	1014
06/28/200 6:30	247	207	259	350	101	283	212	216	1875
06/28/200 6:40	207	222	207	229	55	295	3	218	1436
06/28/200 6:50	134	235	115	259	118	203	164	49	1277
06/28/200 7:00	195	304	135	372	266	353	164	92	1881
06/28/200 7:10	243	320	150	442	267	154	187	59	1822
06/28/200 7:20	153	249	166	268	153	332	153	52	1526
06/28/200 7:30	84	369	232	362	291	273	6	27	1644
06/28/200 7:40	123	277	115	441	163	385	120	112	1736
06/28/200 7:50	86	288	62	423	133	349	168	224	1733
06/28/200 8:00	129	65	225	298	243	284	74	10	1328
06/28/200 8:10	249	213	159	371	381	534	253	6	2166
06/28/200 8:20	117	68	377	327	458	272	194	174	1987
06/28/200 8:30	49	63	326	424	494	226	22	91	1695
06/28/200 8:40	10	70	276	259	326	138	11	15	1105
06/28/200 8:50	19	19	239	37	60	130	5	21	530
06/28/200 9:00	5	13	87	34	12	9	3	37	200
운동량합계	14028	17981	15489	22467	13685	16420	7683	4140	111893

Appendix 7. Value of the count S.D. male activity by time changes (3)

File name		mb3-5-01.LAW	mb3-5-02.LAW	mb3-5-03.LAW	mb3-5-04.LAW	mb3-5-05.LAW	mb3-5-06.LAW	mb3-5-07.LAW	mb3-5-08.LAW	
Interval		10	10	10	10	10	10	10	10	
Start day		2002-06-28	2002-06-28	2002-06-28	2002-06-28	2002-06-28	2002-06-28	2002-06-28	2002-06-28	
Start time		18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00	시간당운동량
06/28/200	18:10	14	158	4	19	47	60	3	66	371
06/28/200	18:20	21	17	0	36	0	15	10	25	124
06/28/200	18:30	23	28	30	54	1	33	15	3	163
06/28/200	18:40	20	12	11	53	21	18	3	0	138
06/28/200	18:50	5	34	2	111	22	76	0	0	250
06/28/200	19:00	25	51	5	6	24	191	7	8	317
06/28/200	19:10	39	20	16	59	24	168	1	2	329
06/28/200	19:20	14	32	11	42	120	209	0	8	436
06/28/200	19:30	31	60	19	140	1	22	2	5	270
06/28/200	19:40	174	179	64	311	1	32	3	2	766
06/28/200	19:50	147	130	96	200	31	95	43	6	729
06/28/200	20:00	26	240	116	292	76	72	0	0	822
06/28/200	20:10	28	203	20	353	176	323	8	1	1112
06/28/200	20:20	54	241	45	541	56	158	14	2	1111
06/28/200	20:30	29	54	83	364	8	322	31	6	993
06/28/200	20:40	248	58	28	229	7	147	21	10	748
06/28/200	20:50	322	46	33	313	2	167	16	10	909
06/28/200	21:00	366	303	283	444	239	245	148	28	2058
06/28/200	21:10	373	320	49	440	60	287	142	20	1698
06/28/200	21:20	87	194	32	438	159	209	58	20	1197
06/28/200	21:30	52	296	168	291	214	79	13	7	1120
06/28/200	21:40	26	370	135	483	53	195	0	0	1262
06/28/200	21:50	95	214	149	469	174	281	12	2	1406
06/28/200	22:00	103	162	162	507	171	170	42	5	1449
06/28/200	22:10	303	258	150	319	16	172	12	12	1242
06/28/200	22:20	299	114	36	220	48	84	8	16	825
06/28/200	22:30	233	290	61	105	206	69	9	15	968
06/28/200	22:40	168	329	246	108	45	197	6	2	1099
06/28/200	22:50	222	105	28	217	116	83	0	0	771
06/28/200	23:00	250	156	47	92	80	206	6	7	844
06/28/200	23:10	384	194	79	36	219	68	8	3	991
06/28/200	23:20	139	200	155	274	173	97	37	5	1080
06/28/200	23:30	137	288	134	95	204	258	17	0	1133
06/28/200	23:40	217	164	111	164	50	204	1	0	901
06/28/200	23:50	82	88	127	117	44	159	16	0	633
06/29/200	0:00	93	184	99	228	96	365	3	0	1070
06/29/200	0:10	297	195	98	299	104	145	2	0	1140
06/29/200	0:20	348	68	89	325	37	205	5	0	1077
06/29/200	0:30	355	56	105	304	108	146	7	0	1081
06/29/200	0:40	161	47	161	252	100	94	9	0	832
06/29/200	0:50	92	241	170	194	43	164	56	9	969
06/29/200	1:00	286	260	118	394	63	224	71	41	1457
06/29/200	1:10	196	146	267	408	238	185	78	17	1536
06/29/200	1:20	33	120	33	88	267	163	15	4	1079
06/29/200	1:30	327	211	173	204	132	281	92	9	1429
06/29/200	1:40	94	82	58	50	242	112	23	2	663
06/29/200	1:50	135	219	62	68	287	210	58	5	1044
06/29/200	2:00	200	301	151	102	133	173	15	0	939
06/29/200	2:10	110	202	33	250	241	310	13	1	1160
06/29/200	2:20	229	163	48	87	53	280	2	1	863
06/29/200	2:30	73	113	107	88	25	45	0	0	451
06/29/200	2:40	373	103	283	158	14	218	0	0	1149
06/29/200	2:50	300	247	181	310	244	166	0	0	1448
06/29/200	3:00	177	116	213	336	34	115	1	0	982
06/29/200	3:10	214	278	54	434	130	28	30	6	1174
06/29/200	3:20	107	220	53	140	168	154	58	0	900
06/29/200	3:30	105	312	39	379	158	74	6	0	1073
06/29/200	3:40	75	234	106	200	136	179	4	0	934
06/29/200	3:50	117	114	62	135	153	128	19	0	728
06/29/200	4:00	135	201	151	39	70	171	19	8	794
06/29/200	4:10	139	168	140	147	136	147	15	0	892
06/29/200	4:20	387	133	208	132	269	97	9	0	1235
06/29/200	4:30	230	130	117	185	120	218	4	0	1004
06/29/200	4:40	230	133	90	135	216	96	4	0	904
06/29/200	4:50	132	45	304	193	235	150	42	0	1091
06/29/200	5:00	180	155	95	261	250	38	19	0	998
06/29/200	5:10	360	234	117	148	83	108	5	0	1055
06/29/200	5:20	121	238	52	104	26	137	0	0	679
06/29/200	5:30	146	120	31	191	35	60	0	0	583
06/29/200	5:40	84	119	71	167	24	134	7	0	606
06/29/200	5:50	254	149	39	183	21	197	2	3	848
06/29/200	6:00	328	304	231	195	164	123	22	0	1367
06/29/200	6:10	148	66	119	66	75	61	6	0	666
06/29/200	6:20	177	197	69	193	43	182	21	0	882
06/29/200	6:30	180	150	158	305	20	224	41	0	1079
06/29/200	6:40	272	182	291	363	216	225	3	0	1562
06/29/200	6:50	199	164	287	264	311	275	6	0	1508
06/29/200	7:00	394	290	211	367	238	266	0	0	1766
06/29/200	7:10	257	307	240	169	105	135	34	0	1247
06/29/200	7:20	174	206	327	211	493	257	5	0	1673
06/29/200	7:30	326	208	38	309	273	343	5	0	1502
06/29/200	7:40	476	281	63	458	163	126	0	0	1567
06/29/200	7:50	386	153	276	567	15	88	2	0	1487
06/29/200	8:00	339	139	306	437	10	238	9	0	1478
06/29/200	8:10	433	172	444	534	121	218	110	0	1833
06/29/200	8:20	147	250	257	189	32	220	21	0	1116
06/29/200	8:30	120	227	0	109	66	227	6	2	757
06/29/200	8:40	51	50	20	90	40	197	0	0	448
06/29/200	8:50	27	5	4	1	3	9	1	0	50
06/29/200	9:00	38	21	21	53	2	26	23	0	184
총합		15950	15119	10525	20249	9774	14404	1773	413	88207

본 연구보고서에 기재된 내용은 연구책임자의
개인적 견해이며, 우리 공단의 공식견해가 아님
을 알려드립니다.

한국산업안전공단 이사장

메틸브로마이드의 기형발생 독성과 작업환경
노출기준 연구
(연구원 2003-2-13)

발 행 일 : 2002년 12월 31일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 정 호 근

연구책임자 : 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 책임연구원 김현영

발 행 처 : 한국산업안전공단 산업안전보건연구원

주 소 : 인천광역시 부평구 구산동 34-4

전 화 : (032) 5100 - 842

F A X : (032) 5180 - 867
