

내분비계 장애물질의 독성 평가연구

- Bisphenol A 분진 독성평가 -

한국산업안전공단
산업안전보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고서를 2001년도 산업안전보건연구원 연구사업인 “내분비계 장애물질의 독성평가연구”에 대한 최종 보고서로 제출합니다.

2001年 12月 31日

주관연구부서 : 산업화학물질연구센터

연구책임자 : 정용현

공동연구자 : 유일재, 김현영, 임철홍, 이준연, 한정희,
이성배, 송경석, 전윤석, 신영민, 이용묵

요 약 문

1. 과제명 : 내분비계 장애물질의 독성평가연구

- Bisphenol A 분진 독성평가 -

2. 연구기간 : 2001년 1월 1일- 2001년 12월 20일

3. 연구자 : 총괄연구책임자 : 정용현

공 동 연 구 자 : 유일재, 김현영, 임철홍, 이준연, 한정희,
이성배, 송경석, 전윤석, 신영민, 이용묵

4. 연구목적 : 내분비계 장애물질로 알려진 Bisphenol A 분진에 대한
흡입독성시험, 발정주기 (estrus cycle) 시험, 모리스 수
미로시험 (Moris water maze test) 을 통한 Bisphenol A
독성평가 자료 생산.

5. 연구내용 : 시험동물 랫드를 이용한 Bisphenol A 분진의 흡입독성시
험, 생식기능 평가를 위한 발정주기 시험, 공간학습능력
및 기억력 평가를 위한 모리스 수미로시험을 통한
Bisphenol A의 유해성평가.

6. 활용계획 : Bisphenol A의 독성평가자료 생산을 통한 MSDS 자료확

보 및 Bisphenol A 취급근로자의 건강보호.

7. 연구개요 : 시험동물 랫드에 Bisphenol A 분진을 10 mg/m³, 30 mg/m³, 90 mg/m³ 농도로 1일 6시간, 주 5일, 8주간 전신으로 폭로시켜 임상관찰, 체중측정, 육안검사, 장기무게 측정, 혈액검사, 혈액생화학검사, 조직병리검사 등을 통한 흡입 독성 평가 및 estrus cycle 측정을 통한 생식기능 평가, 모리스 수미로시험을 통한 공간학습능력 및 기억력평가 등을 수행하였으나, 시험물질에 의한 특이한 소견은 나타나지 않았다.

8. 중심어 : Bisphenol A, 랫드, 흡입독성시험, estrus cycle, 모리스 수미로시험

목 차

요 약 문	i
목 차	iii
제 1 장 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	4
제 2 장 재료 및 방법	5
1. 흡입독성시험	5
가. 시험물질 및 시험동물	5
나. 시험동물 사육환경	6
다. 시험방법	7
라. 체중측정 및 임상증상관찰	8
마. 병리검사	9
바. 통계처리	10
2. 발정주기 (Estrus cycle) 시험	11
가. 시험방법	11
3. 모리스 수미로 (Moris water maze) 시험	12

가. 시험개요	12
나. 시험방법	12
제 3 장 시험결과	13
1. 흡입독성시험	13
가. BPA 농도 및 분포도	13
나. 임상증상 및 체중변화	18
다. 병리검사	22
(1) 장기중량	22
(2) 혈액 및 혈액생화학검사	27
(3) 육안 및 조직병리검사	32
2. 발정주기시험 결과	34
3. 모리스 수미로시험 결과	36
제 4장 결론 및 고찰	38
제 5 장 참고문헌	41
Appendix	46

제 1 장 서 론

I. 연구의 배경

내분비계장애물질 (endocrine disrupters chemicals, EDC)은 체내의 항상성 (homeostasis)을 유지하고 생식이나 발생과정의 조절에 필수적인 내인성 호르몬의 생성, 방출, 이동, 대사, 결합, 작용 또는 배출을 방해하는 외인성 물질로, 환경내로 배출된 화학물질이 체내로 유입되어 마치 호르몬처럼 작용하여 환경 호르몬이라고 불리기도 한다. 최근 성숙한 암컷 물고기의 혈장에서 발견되는 비텔로제닌 (vitellogenin) 이라는 단백질이 수컷이나 미성숙 암컷에서도 유발되는 등 (Park et. al, 2001) 내분비계장애물질에 의한 생태계의 교란이 사회문제로 대두되고 있다 (Colborn, 1995).

우리나라 환경부에서도 세계야생생물기금(WWF)에서 선정한 67종을 선정하여 규제 실태를 조사한 결과, 16종은 국내에서 사용실적이 없는 물질이고, 국내에서 제조되거나 수입사례가 있는 물질은 51종이고, 이중 42종은 유해화학물질관리법, 농약관리법, 산업안전보건법에 의하여 규제하고 있는 물질이며 Bisphenol A, 노닐페놀류 및 플라스틱 관련 산업용화학물질 등 9종은 현재 규제되고 있지 않는 물질로 조사되었으며, 환경부에서는 규제되고 있지 않는 9종의 물질 중 환경잔류성이 높고 유해성이 있다고 보고된 펜타-노닐페놀류, Bisphenol A, 디에틸헥실프탈레이트, 디부틸벤질프탈레이트 등 4종은 관찰물질로 지정하여 제조, 수입 및 용도를 신고하도록 하여 관리하고 있다 (과학기술

부, 1999). 우리나라에서 유통되고 있는 내분비계장애물질 가운데 1997년 기준으로 연간 사용량이 1000톤 이상인 물질로 노동부의 노출기준이 설정되어 있지 않은 물질은 계면활성제원료 nonyl-phenol (4972톤), 합성수지원료 Bisphenol A (61287톤), 플라스틱가소제 butylbenzylphthalate (1832톤), diethylhexyladipate (1372톤), 스티렌수지의 미반응물 styrene dimers, styrene trimers (18879톤), 농약 (살균제) mancozeb (1946톤) 등이다 (과학기술부, 1999).

본 연구에서는 내분비계장애물질로 추정되는 물질 중에서 노동부의 화학물질 및 물리적인자의 노출기준(고시 제97-65호)에 제외되어 있는 물질 중에서 가장 사용량이 많은 Bisphenol A (BPA)에 대한 유해성평가를 하고자한다. BPA는 주로 에폭시 수지나 폴리카보이트(polycarbonate) 수지의 기본 원료로 사용되고 있는 물질로, 그동안의 BPA의 연구결과를 보면, BPA가 내분비계에 장애를 일으키는 메카니즘에 대하여는 정확히 알려져 있지 않다.

그동안의 BPA에 관한 독성자료를 살펴보면, BPA를 경구로 단회투여하여 LD50을 구한 결과, 마우스에서는 2,400 mg/kg, 랫드에서는 3,250 mg/kg 으로 나타났으며 (NIOSH, 1999), 마우스에 BPA를 식이로 90일간 투여한 아만성시험결과, 무작용량(NOAEL)은 2,000 ppm 로 나타났으며 (古川文夫 et al., 1994), 마우스를 이용한 BPA에 대한 발암성시험결과 무작용량 (NOAEL)은 1,000 ppm (130 mg/kg/day)로 나타났으며, 5,000 ppm 이상에서 체중증가량이 저하되었으나 발암성은 인정되지 않았고, 랫드를 사용한 시험에서도 발암성은 인정되지 않았다 (NTP, 1982). 최기형성시험의 결과를 살펴보면 (Morrissey et al., 1987; Hardin et al., 1981) 임신한 마우스에 경구 투여한 결과, 1,250 mg/kg/day 에서는 모수와 태아의 사망률이 증가하였으며, 랫드에 경구 투여한 시험에서는 모수에서는 160 mg/kg/day 이상에서 체중증가량의 저하를 보였으

나, 태아에서는 640 mg/kg/day 이하에서는 시험물질에 의한 영향은 인정되지 않았고, 임신 1-15일의 랫드 복강내 투여시험에 의한 최기형성시험에서는 125 mg/kg 투여군에서 임신을 저하를 보였다.

BPA의 체내동태에 관련된 연구결과를 살펴보면, 랫드에 BPA 800 mg/kg를 단회 경구투여하여 분뇨중의 배설속도를 측정한 결과, 2일 이내에 투여량의 80%가 배설되었으며, 8일 후에는 완전히 배설되었다는 연구 (Knaak and Sullivan, 1966), 투여경로별 생체이용율과 대사에 관한 연구 (Pottenger et al., 2000), rat liver S9 fraction을 이용한 대사활성 연구 (Yoshihara et al., 2001) 등 BPA의 대사에 관련된 연구가 수행되었다 (Spivack et al., 1994; Snyder et al., 2000; Miyakoda et al., 1999; 2000; Steinmetz et al., 1997).

1936년에 난소를 제거한 랫드의 질도말각화 (cornification in vaginal smears) 시험법으로 처음 BPA의 여성호르몬양작용 (estrogenic activity)이 보고된 이래 (Dodds and Lawson, 1936), 최근 human mammary cancer cells (MCF-7)을 이용한 시험관내 스크리닝 시험 (Krishnan et al., 1993), 난소를 제거한 동물이나 미성숙 동물의 자궁내 glycogen 함량 스크리닝시험 (Bitman and Cecil, 1970)과 양수 (uterine water) 변화율 시험 (Morrissey et al, 1987, Bond et al., 1980,) 등으로 BPA가 약한 여성호르몬양작용을 보이는 것이 확인된 바 있으나, BPA가 동물이나 사람의 생체내에서 항상성을 유지하고 있는 여성호르몬의 생리작용에 미치는 영향을 직접적으로 평가한 연구결과는 아직 없다.

여성호르몬양작용의 결과로 내분비계 장애를 유발하여 일어날 수 있는 생식 영향시험의 시험결과를 살펴보면, 임신중인 마우스에 BPA를 0.002 mg/kg/day 와 0.02 mg/kg/day 경구로 투여하여 태어난 수컷 마우스가 성숙이 된 후 검사한 결과, 전립선중량의 증가, 정소중량의 저하 등이 나타났다는 연구보고

(Vom Saal et al., 1998; Nagel et al., 1997) 가 있다. 이러한 시험결과는 BPA 생식독성시험의 무작용량 (50 mg/kg/day)의 1 / 25,000 에 해당되는 저용량으로 많은 관심을 불러 일으켰으나, 동물수와 용량수 등을 늘려 신뢰도를 높인 다른 저용량시험에서는 BPA 저용량에 의한 영향은 인정되지 않았다 (Ashby et. al, 1999; Cagen et al., 1999).

2. 연구목적

내분비계는 생식기계 그리고 뇌신경계와 밀접한 상호작용을 가지기 때문에 내분비계장애물질에 대한 연구는 내분비계 뿐만 아니라 생식기계, 뇌신경계에 미치는 영향 등에 대한 연구도 광범위하게 수반되어야 하며, 내분비계장애물질은 생체 내에서 호르몬처럼 극미량으로도 생체의 생리작용과 항상성유지에 영향을 미칠 수 있고, 노출되는 대상의 연령에 따라 반응이 다를 수 있고, 일반적인 화학물질과는 다른 용량반응 곡선을 나타낼 수 있기 때문에 최근 OECD와 미국에서는 기존의 유해성평가 방법을 보완한 내분비계장애물질 검색 및 독성시험법이 시도되고 있다 (Park et. al, 2001).

본 연구에서는 작업현장에서 분말의 형태로 비산되어 취급근로자에게 흡입으로 노출될 수 있는 가능성이 있음에도 불구하고 아직 독성시험자료가 불충분한 BPA에 대한 흡입독성시험을 수행하여 내분비계를 중심으로 각 장기에 미치는 영향을 평가하고, 암컷 랫드에 대한 estrus cycle 측정을 통하여 BPA가 내분비계에 미치는 영향을 평가하고, 모리스 수미로 시험(Morris water maze test)을 수행하여 시험동물의 공간학습능력 및 기억력에 미치는 영향을 평가하고자 한다.

제 2 장 재 료 및 방 법

1. 흡입독성시험

가. 시험물질 및 시험동물

본 연구의 시험물질로 사용된 비스페놀 에이 (Bisphenol A, CAS No. 80-05-7, $C_{15}H_{16}O_2$)는 분자량 228.3, 비중 1.2, 비점 250-252 °C (1.7 kPa), 융점 152-153 °C, 증기압 87 Pa (190 °C), 인화점 207 °C, 발화온도 600 °C 로 물에 잘 녹지 않는 무색의 결정체이다. 1891년 Dianin 에 의하여 아세톤과 페놀로 합성된 이후, 1923년 독일에서 수지의 코팅용으로 생산이 시작되었고, 1945년 경부터 에폭신 용도로 사용되면서 대량생산이 시작되었다. 본 연구에서는 시험 물질로 비스페놀 에이를 삼전화학에서 구입한 시약용 1급 (Lot No. 033107)을 사용하였다. 대조물질은 HEPA filter를 통과시켜 정화된 청정 공기를 사용하였다.

시험동물은 암·수 랫드 7주령의 특정병원체 부재동물 (Specific Pathogen Free, SPF)인 Sprague-Dawley (SD) Rats를 바이오제노믹스에서 분양 받아 barrier system의 동물실에서 9일간 순화시킨 후 건강하고 발육 양호한 동물을 사용하였다. 시험동물은 BPA 흡입노출 실험에 대조군, 저농도군, 중농도군, 고농도군으로 구분하여 암·수 각 군별 10마리씩 총 80마리를 사용하였다.

나. 시험동물 사육환경

동물실에서 순화시킨 후 체중을 지표로 하여 대상군 별 체중 편차가 최소화 되도록 실험군을 분리하였고 대조군, 저농도군, 중농도군, 고농도군으로 분리한 후 4대의 흡입챔버 (inhalation chamber)내 5연식 금망 케이지에 대상군별로 개별 수용하고 정화된 청정공기를 이용하였으며, 온도 25.6~26.1 °C, 상대습도 69.5~74.4 %, 환기회수 11.0~11.2 회/시간, 압력 -99.4~-105.7 mmH₂O (음압)의 환경조건에서 실험하였다 (table 1). 또한 시험동물은 12시간 교대 조명 150 - 300 Lux 조건에서 사육하였고, 사료는 실험동물용 멸균사료 (PMI nutrition International, Inc.)를 사용하였으며, 음용수는 멸균 정제수를 자동급수로 하여 자유로이 섭취토록 하였다. 단, 사료공급의 경우 시험물질 폭로시간에는 공급하지 않았으며 시험물질 폭로 종료 후 매일 사료를 공급하여 자유로이 섭취토록 하였다.

Table 1. Environmental condition in inhalation chamber during the experiment

Items	Chamber 0 (Control)	Chamber 1 (1,500 ppm)	Chamber 2 (3,000 ppm)	Chamber 3 (6,000 ppm)
T (°C)	26.1 ± 0.4	25.3 ± 0.5	25.6 ± 0.5	25.6 ± 0.5
RH (%)	69.5 ± 6.3	74.4 ± 7.6	73.6 ± 7.6	73.0 ± 7.4
P (mmH ₂ O)	-105.7 ± 1.4	-100.0 ± 3.4	-99.4 ± 4.8	-100.4 ± 3.6
R (l/min)	187.1 ± 4.7	240.4 ± 2.3	240.0 ± 3.3	239.1 ± 2.3

T; Temperature, RH; Relative Humidity, P; Pressure, R; Flow Rate
 All data values are expressed as total mean (for 8 weeks) ± SD.
 Chamber 0; 1.0 m³, Chamber 1,2,3; 1.3 m³

다. 시험방법

(1) 폭로방법, 농도측정, 입자분포도

내부용적 1.3 m³의 흡입챔버 (Model No. SIS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)와 더스트 발생장치 등을 이용하여 전신폭로 시켰다.

시험군별 폭로농도는 저농도군 10.0 mg/m³, 중농도군 30.0 mg/m³, 그리고 고농도군은 90.0 mg/m³로 설정하고, 시험물질은 더스트 발생기 (Model No. DM-800 & DF-3, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용하여 청정공기와 일정농도로 혼합하여 흡입 챔버 내로 공급하여 1일 6시간, 주 5일, 8주간 폭로시켰다.

시험물질 폭로 중 각 대상 군별 흡입챔버 내의 환경조건들은 온도, 습도, 압력, 환기량은 챔버내 부착된 센서와 환경제어장치 (Model No. ICS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 30분에 1회 측정하고 이를 자동 기록되도록 하였다.

시험물질의 공기 중 농도는 MCE filter (pore size 4.5 μ m, 37 mm)를 개인시료 채취기 (Gilian, USA)에 부착하여 흡입챔버 내의 랫드의 호흡기 위치에서 평균유속 2.0 ℓ /min으로 일정시간 동안 공기 중 시료를 채취하였다.

BPA 입자의 크기 분포도를 측정하기 위하여 9단계의 Anderson Sampler (Impactor Serial No. 200913, SIBATA Co. Ltd., JAPAN)와 80mm 필터 (T60A20, pallflex products, co., Japan)를 사용하였다.

Table 2. Experimental design on the study of 8 Weeks inhalation toxicity of Bisphenol A

Group	Dose (mg/m ³)	Sex	N
Group 0 (Control)	0	M	10
		F	10
Group 1 (Low)	10	M	10
		F	10
Group 2 (Medium)	30	M	10
		F	10
Group 3 (High)	90	M	10
		F	10

M; Male, F; Female, N; Number

라. 체중측정 및 임상증상관찰

동물도입과 순화 후 군분리시 체중을 측정하고, 폭로 후 1주일마다 체중을 측정하였다. 임상증상관찰은 동물 도입 후 매일 1회 모든 동물에 대해 관찰하였다.

마. 병리검사

(1) 육안 검사

8 주간 시험물질을 폭로시킨 후 하루 동안 절식시킨 다음, 모든 동물에 대하여 ethyl ether로 마취시켜 복대동맥에서 채혈한 후 전 장기에 대한 육안 관찰을 하였다.

(2) 혈액 및 혈액생화학검사

모든 시험동물은 복대동맥에서 혈액을 채취하여 혈구계수기(Sysmex F-820, Japan)을 이용하여 WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT 등을 측정하고, 혈액생화학분석기(TBA 20FR, Japan)를 이용하여 total protein, blood urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, glucose, total cholesterol, total bilirubin, lactic dehydrogenase 등을 측정하였다.

(3) 장기중량 측정 및 병리조직검사

모든 시험동물을 부검하여 흉선, 부신, 정소, 난소, 심장, 폐, 신장, 비장, 간장, 뇌 등의 장기중량을 측정하였다. 채취한 모든 장기는 10 % 중성포르마린 용액에 고정하였다. 고정된 장기조직은 탈수한 후 파라핀 포매하고 마이크로톰으로 박절한 후 헤마톡시린과 에오신으로 염색하고 광학현미경으로 관찰하였다.

바. 통계처리

시험결과는 평균과 표준편차를 산출하여 표시하였으며, 일원배치분산분석 (one-way ANOVA)에서 유의성이 인정된 자료는 Dunnett 다중비교법을 이용하여 $P < 0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

2. 발정주기 (Estrus cycle) 시험

가. 시험방법

(1) 질도말 (vaginal epithelial smears) 검사

질점액은 시험물질 폭로 후 9일간 오후 2시와 3시 사이에 채취하였다. 질도말검사는 암컷 랫드의 질구를 PBS (Phosphate buffered saline) 0.1 ml로 세척하여 채집한 후, 슬라이드 글라스에 떨어뜨려 건조기로 말리고, 메탄올로 고정한 후, 김자 염색액 (giemsa staining solution, Merck, Germany)으로 염색하여, 광학현미경을 이용하여 질점액 세포를 관찰하여 발정주기(estrus cycle)를 측정하였다. estrus cycle은 estrous에서 다음 estrous 까지의 시간을 일 단위로 계산하였다.

(2) 발정주기 단계 (stage) 판단기준

발정주기의 각 단계별 stage의 판단기준은 Heindel 과 Chapin (1993)이 제시한 기준에 따라 판단하였다. 즉, 휴지기 (diestrus)는 백혈구와 커진 각화상피세포 (large cornified epithelial cells)가 보이고, 약간 점액성이다. 발정전기 (proestrus)는 각화상피세포와 둥근 다핵성 상피세포 (rounded polynucleated epithelial cells), 유핵세포 (nucleated cells)와 백혈구가 보이고, 나중에는 많은 덩어리의 핵이 있는 상피세포가 나타난다. 발정기 (estrus)는 많은 각화상피세포가 보이며, 초기에는 다양한 형태의 유핵세포가 약간 관찰된다. 발정후기 (metestrus)는 핵이 없는 둥근 상피세포와 백혈구가 많이 관찰된다.

3. 모리스 수미로 (Moris water maze) 시험

가. 시험개요

모리스 수미로시험은 시험동물의 공간학습능력 및 기억력에 미치는 영향을 측정하는 시험으로, 둥근 수조에 시험동물이 피신할 수 있는 Platform을 설치하여 시험동물이 수영을 하다가 platform를 발견하여 피신할 수 있게 하는 시험이다. 수조에는 시험동물이 Platform을 직접 볼 수 없도록 전지분유를 첨가한다. 시험동물은 platform을 발견하여 platform 공간을 기억하고, 다음 시도에서 공간학습능력 및 기억력을 활용하여 Platform을 찾게된다. 시험동물이 시험물질에 폭로되어 공간학습능력 및 기억력이 손상되면 시험동물은 정상적인 동물보다 Platform을 찾는 시간이 길어지게 된다.

나. 시험방법

모리스 수미로는 지름 1.8m의 원형수조에 전지분유로 현탁한 25℃의 물을 Platform 위 약 1 cm 까지 채운 후, 모리스 수미로의 특정지점에 Platform을 설치하고 다른 특정구역에 시험동물을 놓아 모리스 수미로에서 Platform 찾는 시간을 측정하였다. 시험동물은 1일 6시간, 주 5일, 8주간 90 mg/kg 농도로 시험물질에 전신 폭로시킨 암수 각 각 5마리의 시험동물과 대조군 암수 각 각 5마리에 대하여 1회, 3일간 실시하였다.

제 3장 시험결과

1. 흡입독성시험

가. BPA 농도 및 분포도

각 챔버별 BPA의 폭로농도는 저농도 폭로군이 10.5 mg/m³, 중농도 폭로군이 30.5 mg/m³, 그리고 고농도 폭로군이 88.3 mg/m³로 폭로되었다 (table 3). 각각의 일일 폭로농도는 appendix 3에 나타내었으며, 설정 폭로농도인 10.0 mg/m³, 30.0 mg/m³, 90.0 mg/m³와 오차한계가 5 %내로 폭로되었다. 시험물질을 Anderson Sampler로 유속 28.3 ℓ/min로 20분간 채취하여 BPA 분진의 입자 크기 분포를 분석한 결과, 채취량 4.45 mg 중 3.3 μ m 이하가 1.07 mg으로 24.04 %를 나타냈으며 (table 4), 입자 크기의 분포는 figure 2와 같다. 시험기간 중 시험물질의 평균농도변화는 figure 1에 나타내었다.

Table 3. Concentration of Bisphenol A by exposure groups

Groups	Concentration (mg/m ³)			
	Establishment	Upper	Lower	Mean $\pm$ SD
Control	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Group 1	10.0	13.3	7.3	10.5 $\pm$ 1.59
Group 2	30.0	39.9	20.0	30.52 $\pm$ 4.28
Group 3	90.0	111.84	73.75	88.3 $\pm$ 8.64

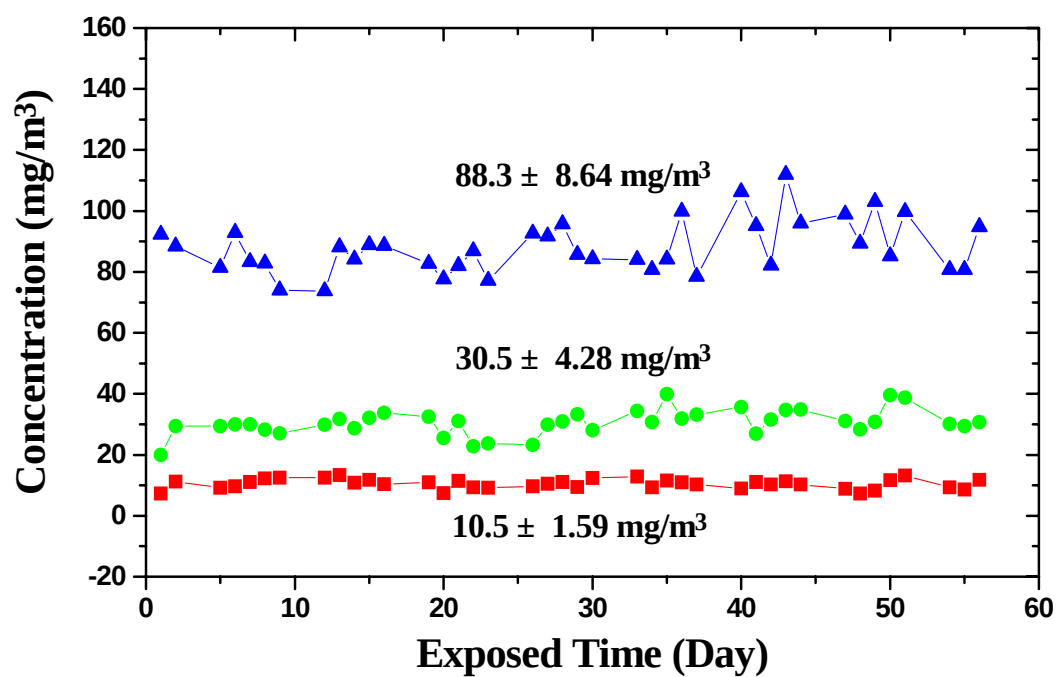


Figure 1. Changes of Concentration in inhalation chamber

Table 4. Particle size distribution analysis of bisphenol A

Stage No. (μm)	Particulate Mean (mg)	Ratio (%)	Total (%)
0 (11.0 ~)	0.56	12.58	100.00
1 (7.00 ~ 11.0)	0.28	6.29	87.41
2 (4.70 ~ 7.00)	1.01	22.70	81.12
3 (3.30 ~ 4.70)	1.53	34.38	58.42
4 (2.10 ~ 3.30)	0.80	17.98	24.04
5 (1.10 ~ 2.10)	0.20	4.49	6.06
6 (0.65 ~ 1.10)	0.06	1.35	1.57
7 (0.43 ~ 0.65)	0.00	0.00	0.22
BUF* (~ 0.43)	0.01	0.22	0.22

* : back up filter

Sampling flow rate : 28.3 ℓ /min

Sampling time : 20 min

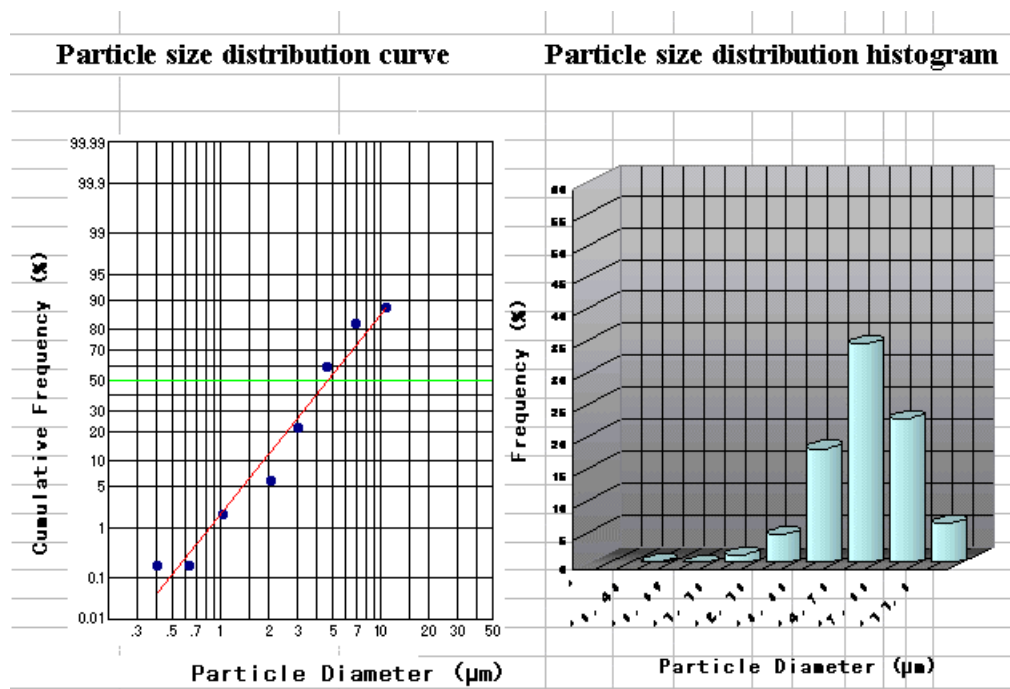


Figure 2. Particle size distribution curve and histogram of Bisphenol A

나. 임상증상 및 체중변화

시험물질 폭로 후, 매일 모든 시험동물에 대해 임상관찰을 하였으나 특별한 증상을 보이는 동물은 없었다. 시험물질 폭로 후 1주일마다 시험동물의 체중을 측정한 결과, 모든 시험동물에서 대조군에 비하여 유의한 변화를 보이지 않았으며(table 5, table 6, figure 3, figure 5), 시험동물의 체중변화도 대조군에 비하여 유의한 변화를 보이지 않았다 (figure 4, figure 6).

Table 5. Body weight of male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks
(Unit : g)

	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
exposure day	212 ± 5	211 ± 6	212 ± 5	211 ± 6
after 1weeks	257 ± 10	256 ± 8	260 ± 9	256 ± 11
after 2weeks	306 ± 18	301 ± 14	314 ± 14	301 ± 17
after 3weeks	341 ± 24	334 ± 18	351 ± 21	336 ± 22
after 4weeks	374 ± 27	361 ± 21	382 ± 26	363 ± 25
after 5weeks	397 ± 28	385 ± 25	404 ± 28	387 ± 29
after 6weeks	417 ± 32	405 ± 27	420 ± 37	403 ± 31
after 7weeks	435 ± 37	424 ± 27	446 ± 38	417 ± 37
after 8weeks	457 ± 42	440 ± 29	465 ± 41	431 ± 41

All values are expressed as mean ± SD

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

Table 6. Body weight of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks
(Unit : g)

	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
exposure day	178 ± 5	178 ± 5	178 ± 5	178 ± 5
after 1weeks	202 ± 7	201 ± 9	205 ± 10	204 ± 8
after 2weeks	225 ± 10	220 ± 15	226 ± 11	225 ± 13
after 3weeks	239 ± 14	233 ± 17	243 ± 13	244 ± 17
after 4weeks	254 ± 16	245 ± 18	257 ± 15	258 ± 21
after 5weeks	263 ± 16	251 ± 22	264 ± 13	266 ± 20
after 6weeks	267 ± 16	260 ± 21	272 ± 14	275 ± 25
after 7weeks	276 ± 18	270 ± 19	281 ± 18	285 ± 25
after 8weeks	285 ± 21	277 ± 22	287 ± 17	289 ± 26

All values are expressed as mean ± SD

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

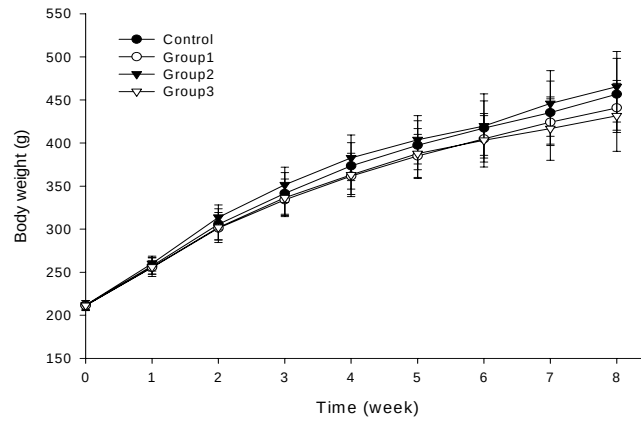


Figure 3. Body weights changes in male rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

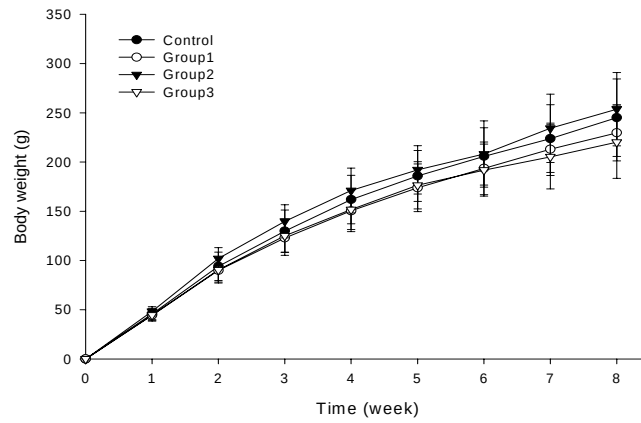


Figure 4. Changes of body weight gains in male rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

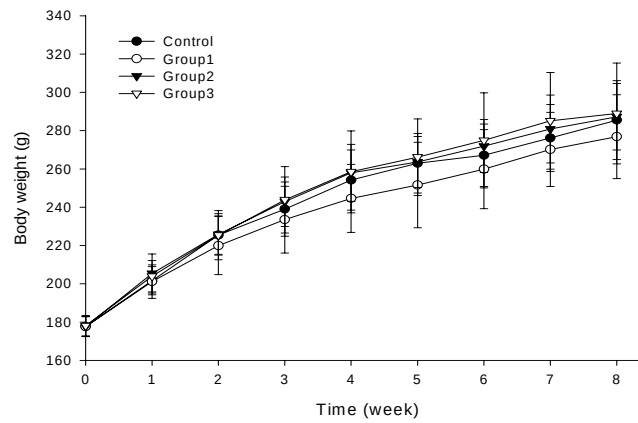


Figure 5. Body weights changes in female rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

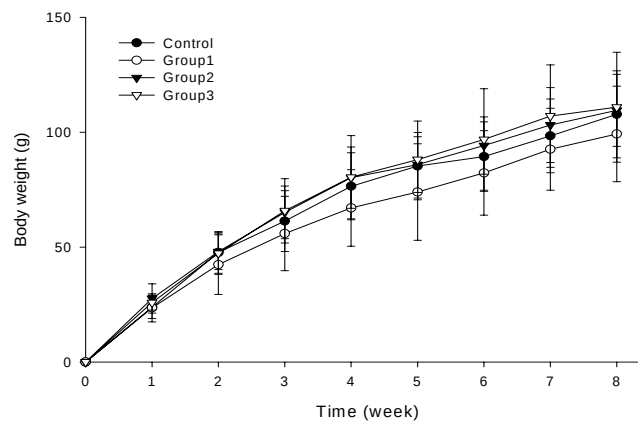


Figure 6. Changes of body weights gains in female rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

다. 병리검사

(1) 장기중량

시험물질에 폭로된 각 군별로 5마리의 시험동물을 부검하고, 장기를 적출하여 각 폭로군별, 각 장기별로 절대무게를 측정된 결과, BPA에 폭로된 모든 시험동물의 절대무게는 모든 시험군에서 유의한 변화를 보이지 않았다 (table 7, table 8).

절대장기무게를 체중에 대한 장기무게의 비율로 계산한 상대장기무게에서는 BPA가 90 mg/m³ 폭로된 수컷 랫드의 왼쪽 부신과 암컷 랫드의 왼쪽 부신에서 대조군에 비하여 유의한 변화 ($p < 0.05$)를 보였으나, 다른 장기에서는 유의한 변화를 보이지 않았다 (table 9, table 10).

Table 7. Absolute organ weight of male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks (Unit : mg)

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
Thymus	491.6 ± 134.6	646.0 ± 264.2	500.0 ± 81.5	544.8 ± 142.5
Adrenal R	34.6 ± 7.1	33.6 ± 7.5	43.2 ± 17.4	40.2 ± 6.7
Adrenal L	31.2 ± 8.0	34.4 ± 4.1	34.4 ± 2.9	41.4 ± 6.7
Testis R	1509.6 ± 78.9	1562.6 ± 158.2	1588.2 ± 66.6	1510.4 ± 73.0
Testis L	1527.2 ± 66.0	1466.4 ± 211.7	1612.8 ± 91.3	1488.0 ± 69.6
Heart	1334.4 ± 147.9	1259.6 ± 132.4	1280.8 ± 44.8	1235.2 ± 61.3
Lung R	866.2 ± 93.9	851.8 ± 141.8	882.0 ± 58.7	860.4 ± 139.1
Lung L	461.0 ± 44.5	464.2 ± 61.5	429.2 ± 34.56	432.8 ± 49.2
Kidney R	1264.2 ± 83.4	1314.0 ± 116.1	1324.6 ± 97.5	1224.6 ± 105.7
Kidney L	1235.6 ± 69.4	1264.0 ± 121.9	1307.6 ± 125.7	1227.4 ± 89.3
Spleen	751.8 ± 139.5	663.4 ± 83.6	743.0 ± 113.2	597.6 ± 122.6
Liver	10940.2 ± 275.7	10543.2 ± 692.0	11138.0 ± 1455.6	9858.8 ± 1117.6
Brain	2015.4 ± 132.0	2011.6 ± 91.5	2029.4 ± 135.4	2052.4 ± 51.2

All values are expressed as mean ± SD

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

Table 8. Absolute organ weight of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks (Unit : mg)

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
Thymus	516.6 ± 94.0	419.2 ± 127.9	505.8 ± 63.5	464.2 ± 73.8
Adrenal R	42.8 ± 6.4	33.6 ± 6.5	31.6 ± 4.8	40.4 ± 10.2
Adrenal L	33.0 ± 7.9	33.6 ± 4.98	33.8 ± 6.9	41.2 ± 4.6
Ovary R	64.6 ± 12.4	52.4 ± 8.3	58.2 ± 9.9	57.0 ± 19.8
Ovary L	51.4 ± 9.2	56.8 ± 10.8	66.2 ± 30.2	56.2 ± 12.6
Heart	908.2 ± 81.2	831.0 ± 68.0	870.6 ± 100.6	869.4 ± 70.0
Lung R	630.6 ± 53.7	646.8 ± 67.6	688.0 ± 46.7	611.4 ± 50.9
Lung L	345.2 ± 29.8	354.6 ± 17.2	354.2 ± 14.8	337.6 ± 24.2
Kidney R	762.4 ± 106.5	777.8 ± 31.7	781.2 ± 54.4	813.0 ± 69.4
Kidney L	771.6 ± 114.9	780.6 ± 41.9	817.0 ± 65.2	825.4 ± 69.7
Spleen	499.0 ± 50.2	470.8 ± 32.2	490.0 ± 44.8	455.0 ± 68.5
Liver	6070.4 ± 568.7	6454.2 ± 864.6	6603.4 ± 545.0	6617.6 ± 683.0
Brain	1882.8 ± 52.9	1920.6 ± 117.9	1912.6 ± 109.4	1839.0 ± 108.8

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

Table 9. Relative organ weight of male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks (Unit : %)

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
Body weight (g)	437.7 ± 25.3	414.4 ± 20.4	428.6 ± 30.1	416.0 ± 26.1
Thymus	0.11 ± 0.03	0.16 ± 0.07	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.04
Adrenal R	0.008 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.010 ± 0.005	0.010 ± 0.002
Adrenal L	0.007 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.010 ± 0.001*
Testis R	0.35 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.37 ± 0.02	0.36 ± 0.01
Testis L	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.05	0.38 ± 0.03	0.36 ± 0.01
Heart	0.31 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.03
Lung R	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.03
Lung L	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01
Kidney R	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.04	0.30 ± 0.03
Kidney L	0.28 ± 0.01	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.04	0.30 ± 0.02
Spleen	0.17 ± 0.04	0.16 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.14 ± 0.02
Liver	2.51 ± 0.14	2.54 ± 0.07	2.61 ± 0.37	2.38 ± 0.28
Brain	0.46 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.48 ± 0.05	0.50 ± 0.03

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

Table 10. Relative organ weight of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks (Unit : %)

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
Body weight (g)	273.7 ± 10.4	272.4 ± 9.6	261.6 ± 11.9	253.5 ± 11.4
Thymus	0.19 ± 0.03	0.16 ± 0.05	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.03
Adrenal R	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Adrenal L	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00*
Ovary R	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Ovary L	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Heart	0.33 ± 0.02	0.31 ± 0.04	0.33 ± 0.05	0.35 ± 0.03
Lung R	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.24 ± 0.03
Lung L	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01
Kidney R	0.28 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.04
Kidney L	0.28 ± 0.05	0.29 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.33 ± 0.04
Spleen	0.18 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.18 ± 0.03
Liver	2.22 ± 0.24	2.37 ± 0.31	2.53 ± 0.30	2.62 ± 0.35
Brain	0.69 ± 0.03	0.71 ± 0.05	0.73 ± 0.04	0.73 ± 0.06

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

(2) 혈액 및 혈액생화학검사

시험물질에 폭로된 각 군별로 5마리의 시험동물에 대하여, 시험물질 BPA 폭로를 종료하기 하루 전에 절식시킨 후, 복대동맥에서 혈액을 채취하여 혈액 검사를 한 결과, 수컷 랫드의 모든 시험군과 암컷 랫드의 모든 시험군에서 유의한 변화를 보이지 않았다 (table 11, table 12).

혈액생화학검사에서는 수컷 랫드의 모든 시험군에서는 혈액생화학적으로 유의한 변화를 보이지 않았고 (table 13), 암컷 랫드에서는 저농도군 ($10\text{mg}/\text{m}^3$), 과 고농도군 ($90\text{mg}/\text{m}^3$)에서 T-cholesterol이 대조군에 비하여 유의한 감소 ($P<0.05$)를 보였으나, 정상적인 범위 (89 ± 23)로 판단되었으며 (田嶋嘉雄, 1989), 다른 혈액생화학적 지수에서는 유의한 변화를 보이지 않았다 (table 14).

Table 11. Hematological results in male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
WBC	8.6 ± 1.3	7.2 ± 0.9	8.3 ± 1.3	7.0 ± 2.3
RBC	8.5 ± 0.2	8.6 ± 0.3	8.6 ± 0.3	8.7 ± 0.4
HGB	15.2 ± 0.5	15.2 ± 0.6	15.1 ± 0.6	15.6 ± 0.9
HCT	45.8 ± 1.2	46.0 ± 1.5	46.0 ± 2.3	46.6 ± 2.7
MCV	53.7 ± 0.9	53.5 ± 0.8	53.4 ± 1.5	53.9 ± 0.7
MCH	17.8 ± 0.3	17.6 ± 0.4	17.5 ± 0.5	18.0 ± 0.3
MCHC	33.1 ± 0.4	33.0 ± 0.4	32.9 ± 0.8	33.4 ± 0.4
PLT	1110 ± 30	1131 ± 45	1109 ± 137	1108 ± 71

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

WBC, white blood cell (10³/mm³); RBC, red blood cell (10⁶/mm³); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ³); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platelet (10³/μ³)

Table 12. Hematological results in female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
WBC	5.7 ± 0.9	5.4 ± 3.1	5.5 ± 2.6	4.3 ± 0.9
RBC	8.0 ± 0.3	8.2 ± 0.5	7.8 ± 0.2	8.1 ± 0.4
HGB	14.6 ± 0.7	14.7 ± 0.6	14.4 ± 0.4	14.8 ± 0.5
HCT	43.1 ± 2.0	43.9 ± 2.4	43.0 ± 2.1	44.3 ± 2.0
MCV	53.9 ± 0.9	53.7 ± 1.4	55.1 ± 1.6	54.6 ± 2.2
MCH	18.2 ± 0.2	18.0 ± 0.6	18.5 ± 0.5	18.2 ± 0.7
MCHC	33.8 ± 0.9	33.5 ± 0.8	33.5 ± 1.3	33.4 ± 0.9
PLT	1106 ± 52	1018 ± 103	1226 ± 141	1124 ± 52

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

WBC, white blood cell (10³/mm³); RBC, red blood cell (10⁶/mm³); HGB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ³); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); PLT, platelet (10³/μ³)

Table 13. Biochemical results in male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
TP	6.7 ± 0.3	6.7 ± 0.2	6.7 ± 0.2	7.1 ± 0.5
BUN	16.5 ± 0.9	15.8 ± 2.0	16.0 ± 2.3	16.8 ± 2.9
CRTN	0.8 ± 0.04	0.8 ± 0.04	0.8 ± 0.07	0.8 ± 0.04
T-BIL	0.3 ± 0.15	0.3 ± 0.05	0.3 ± 0.07	0.3 ± 0.04
GLU	146.4 ± 10.8	131.22 ± 20.6	133.2 ± 8.5	124.8 ± 23.7
T-CHO	73.8 ± 6.1	69.0 ± 15.4	72.0 ± 8.2	81.6 ± 7.9
AST	121.4 ± 20.4	128.0 ± 16.5	138.2 ± 10.9	128.8 ± 24.8
ALT	55.2 ± 7.5	49.6 ± 6.2	48.8 ± 4.9	50.6 ± 5.9
ALP	251 ± 20	306 ± 67	287 ± 40	292 ± 96
LDH	1730 ± 1059	1957 ± 556	2215 ± 496	1897 ± 901

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

TP, total protein (mg/dL); BUN, Blood urea nitrogen (mg/dL); CRTN, creatinine (mg/dL); T-BIL, total bilirubin (mg/dL); GLU, glucose (mg/dL); T-CHO, total cholesterol (mg/dL); AST, aspartate aminotransferase (IU/L); ALT, alanine aminotransferase (IU/L); ALP, alkaline phosphatase (IU/L); LDH, lactic dehydrogenase (IU/L)

Table 14. Biochemical results in female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (10 mg/m ³)	Group 2 (30 mg/m ³)	Group 3 (90 mg/m ³)
TP	7.5 ± 0.3	7.4 ± 0.5	7.6 ± 0.1	7.8 ± 0.3
BUN	18.5 ± 2.9	16.1 ± 0.8	20.9 ± 4.9	18.8 ± 3.7
CRTN	0.8 ± 0.04	0.8 ± 0.05	0.8 ± 0.04	0.7 ± 0.05
T-BIL	0.4 ± 0.05	0.4 ± 0.09	0.4 ± 0.08	0.4 ± 0.07
GLU	104.2 ± 9.1	104.2 ± 25.3	89.4 ± 27.8	101.6 ± 16.1
T-CHO	101.0 ± 21.3	72.6 ± 11.3*	85.4 ± 16.5	63.6 ± 16.5*
AST	124.0 ± 17.0	113.6 ± 12.5	112.6 ± 8.0	120.2 ± 26.5
ALT	36.2 ± 2.9	39.2 ± 4.4	36.2 ± 7.4	40.6 ± 8.9
ALP	149 ± 49	145 ± 38	156 ± 45	184 ± 39
LDH	2274 ± 570	1797 ± 704	1548 ± 422	2062 ± 596

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

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

(3) 육안 및 조직병리검사

시험물질에 폭로된 각 군별로 5마리의 시험동물을 부검하여 호흡기, 생식기, 간장, 비장, 부신, 신장, 뇌, 갑상선, 뇌하수체 등의 장기에 대한 육안검사를 한 결과, 시험물질에 의한 특이한 병변은 관찰되지 않았다 (table 15, table 16).

시험동물의 호흡기, 생식기, 간장, 비장, 부신, 신장, 뇌, 갑상선, 뇌하수체 등의 조직병리검사 결과에서도 시험물질에 의한 특이한 병변이 발견되지 않았다. 흡입시험의 주 폭로경로인 폐에서 시험물질이 침적된 현상을 관찰할 수는 없었다 (figure 3). 수컷 랫드 고농도군의 폐에서 osseus metaplasia 가 1 예가 발견되었으나, 시험물질에 의한 증상은 아니라고 판단되었다.

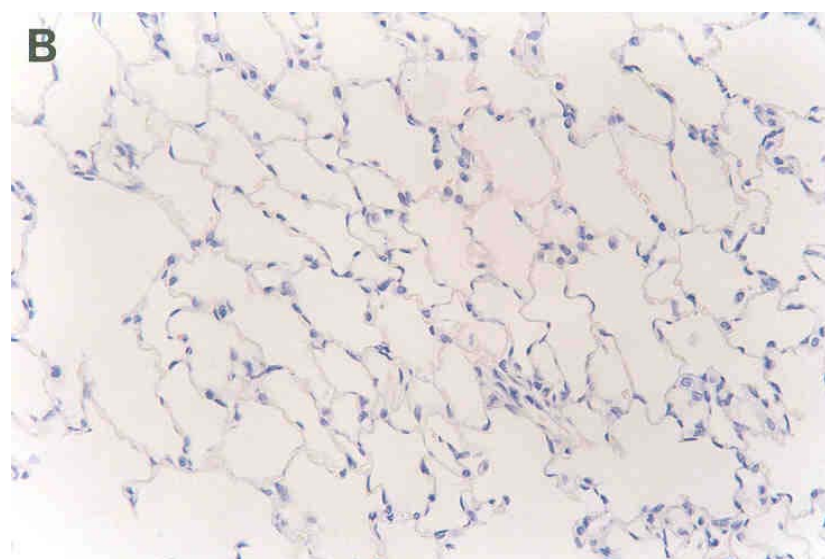
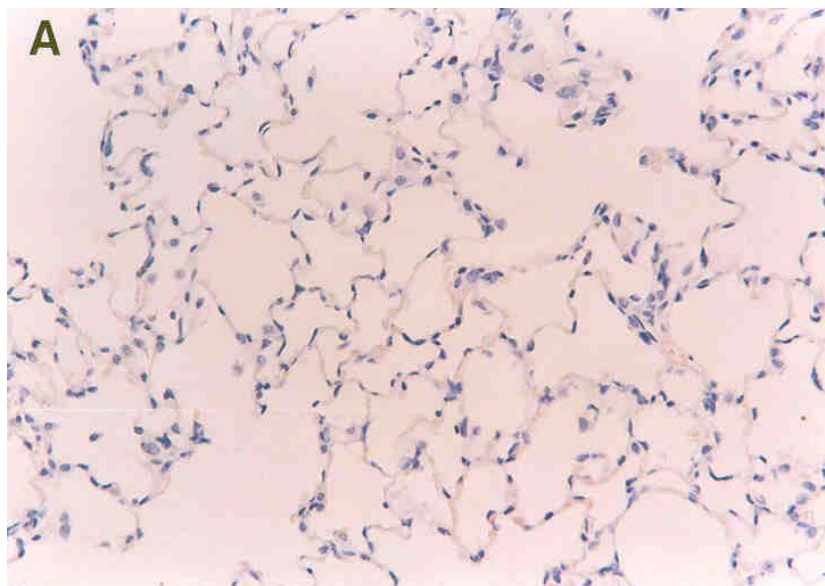


Figure 7. Histopathology of lungs of rats. A. control normal lung. B. exposed to Bisphenol A for 8 weeks. normal lung. H&E staining×200

2. 발정주기 시험 결과

시험물질이 시험동물의 생식기능에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 발정주기 측정 시험을 수행하였다. 정상적인 랫드의 발정주기 (estrus cycle)는 4일로 diestrus 48시간, proestrus 18시간, estrus 24시간, metestrus 6시간이 소요된다 (Heindel and Chapin, 1993). 각 시험군 당 5마리의 암컷 랫드의 질 점액을 채취하여 발정주기를 측정한 결과 (table 17), 대조군의 발정주기는 4일로 나타났으며, 저농도군에서는 1마리의 시험동물(No. 5)에서 estrus cycle이 5일로 나타났으나, 중농도군과 고농도군에서는 모두 4일의 주기를 보였다. 중농도군 중 2마리의 시험동물 (No. 3, No. 5)에서 고농도군 중 1마리의 시험동물 (No. 4)에서 estrus 단계가 2일로 길어진 것이 나타났으나, estrus cycle을 측정하기 위하여 질점액을 채취한 시점과 estrus 유지시간 (24시간)을 고려하면 정상범위로 판단되었다.

Table 15. Estrus cycle of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 cycle days
No. of animal										
Control										
1	D	D	E	D	D	D	E	D	D	4
2	D	E	D	D	P	E	D	D	P	4
3	P	E	D	D	P	E	D	D	P	4
4	P	E	D	D	P	E	D	D	P	4
5	D	D	E	D	D	D	E	D	D	4
10mg/m ³										
1	D	D	P	E	D	D	P	E	M	4
2	D	D	P	E	D	D	P	E	M	4
3	P	E	D	D	P	E	D	D	P	4
4	E	D	D	P	E	D	D	P	E	4
5	E	D	D	D	P	E	D	D	E	5
30mg/m ³										
1	D	D	D	E	D	D	D	E	M	4
2	D	D	E	D	D	D	E	D	D	4
3	P	E	D	D	D	E	E	D	D	4
4	D	D	E	D	D	P	E	E	D	4
5	E	D	D	P	E	E	D	P	E	4
90mg/m ³										
1	D	D	E	M	D	D	E	D	D	4
2	D	P	E	D	D	P	E	D	D	4
3	E	D	D	D	E	D	D	P	E	4
4	D	D	D	E	D	D	D	E	E	4
5	D	D	D	P	E	D	D	D	E	4

D(diestrus), P(proestrus), E(estrus), M(metestrus),

1 cycle days : estrus -> estrus

3. 모리스 수미로 시험결과

모리스 수미로 시험결과, 시험물질 폭로 후 첫 번째 시도한 시험에서 숫컷의 경우 platform을 찾아가는 시간이 대조군이 59.9초, 90mg/m³ 폭로군이 74.0초 였으나, platform에 대한 공간학습능과 기억력이 생긴 2번째와 3번째 시도에서는 대조군이 32.4초, 19.3초로 줄었으며, 폭로군은 17.9초, 26.3초로 줄었으며, 대조군에 비하여 유의한 변화가 없었다 (table 16, figure 8). 암컷의 경우에도 첫 번째 시도에서는 대조군이 50.6초, 90mg/m³ 폭로군이 65.9초 였으나 platform에 대한 공간학습능과 기억력이 생긴 2번째와 3번째 시도에서는 대조군이 28.1초, 30.9초로 줄어들고, 폭로군은 40.1초, 35.7초로 줄어들었으며, 대조군에 비하여 유의한 변화가 없었다 (table 16, figure 9).

Table 16. Moris water maze time of SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks (Unit : second)

Day	1	2	3
Male			
control	59.9±12.9	32.4±28.4	19.3±10.6
90mg/m ³	74.0±11.1	17.9±14.2	26.3±21.2
Female			
control	50.6±21.9	28.1±21.8	30.9±20.9
90mg/m ³	65.9±24.7	40.1±30.4	35.7±18.1

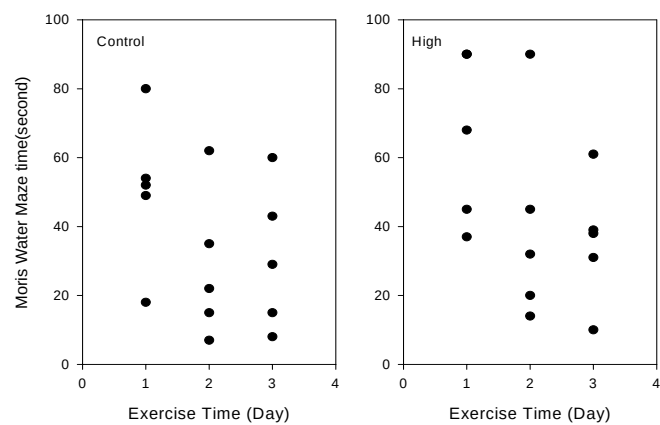


Figure 8. Moris water maze time of male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

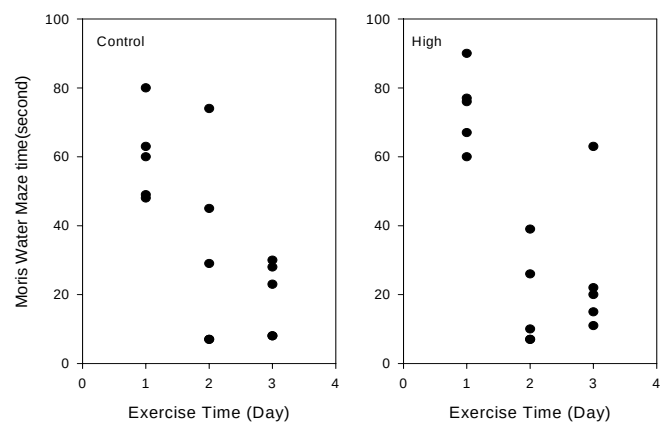


Figure 9. Moris water maze time of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

제 4장 결론 및 고찰

세계야생기금(World Wildlife Fund)에서 내분비계장애물질로 지정하고, 미국 Illinois EPA에서 내분비계장애 가능 (probable) 물질로 지정한 BPA는 대량 생산이 시작된 지 50년 이상이 되었으나, 눈, 코, 인후부 자극작용과 피부에 미치는 영향을 제외하고는 인체에 대한 심각한 장애사고가 보고된 바는 없다 (<http://www.bisphenol-a.gr.jp>). BPA는 레진(resin)의 제조과정에서 노출될 가능성을 가지고 있으며, 경화되지 않은 레진에 접촉하게되면 피부염(dermatitis)을 유발할 수 있다 (Fregert, 1981; Romaguera et al., 1981; Pegum, 1979). NIOSH (1979)는 레진의 제조공정에서 노출될 수 있는 근로자를 200,000명으로 추산한 바 있다. BPA가 피부를 통하여 흡수되면 신장, 간장, 비장, 췌장, 폐 등에 손상을 가져온다는 보고가 있다 (Sax, 1975).

BPA를 취급하는 근로자는 일반인에 비하여 다량의 BPA에 노출될 수 있는 가능성 때문에 일본산업위생학회에서는 제3종 분진 (기타 유기성분진)의 허용 농도로 흡입성분진 2 mg/m³, 총분진 8 mg/m³ 로 규정하여 관리하고 있고, 독일에서는 BPA를 총분진으로서 5 mg/m³ 로 규정하고 있으며, 미국의 ACGIH에서는 달리 분류하지 않은 분진으로써 총분진 10 mg/m³, 흡입성분진 3 mg/m³ 로 허용농도를 관리하고 있다 (<http://www.bisphenol-a.gr.jp>). 미국, 일본 유럽에서는 BPA의 허용섭취량을 그동안 수행한 생식영향시험, 만성독성시험, 발암성시험 등 각종 시험결과를 토대로 무작용량 50 mg/kg/day를 기준으로 하여 안전계수 1,000을 곱하여 0.05 mg/kg/day 로 정한 바 있다 (<http://www.bisphenol-a.gr.jp>).

본 연구에서는 내분비계장애물질로 알려진 Bisphenol A (BPA)를 시험물질로 하여 흡입독성시험과 발정주기시험 (estrus cycle) 시험, 그리고 모리스수미로시험 (Moris water maze test)를 수행하였다. 그동안의 BPA 흡입시험독성자료는 BPA 생산회사 다우케미칼 자체의 내부자료가 있다. 동 자료에 의하면, 랫드에 입경 1.5 - 5.2 μm 의 흡입성 BPA를 13주 동안 10, 50, 150 mg/m^3 로 흡입시킨 결과, 50 mg/m^3 이상에서는 체중증가량이 용량 의존적으로 감소하였으며, 150 mg/m^3 에서는 간장과 신장의 중량저하가 인정되었으나 병리검사에서는 특별한 이상이 발견되지 않았다 (Nitschke, et. al, 1988). 본 연구에서도 8주 동안 10, 30, 90 mg/m^3 농도로 흡입시험한 결과, 시험동물의 임상증상이나, 체중변화, 육안검사, 장기중량검사, 혈액, 혈액생화학검사, 조직병리검사 등에서 시험물질에 의한 뚜렷한 증상을 찾을 수는 없었다. 실험동물 랫드는 분진의 크기가 2.5 μm 이상이면 대부분의 입자는 폐에는 도달하지 못하고 비강이나 기관에 침착 되는데 (伊東信行, 1993), 본 시험에 사용된 시험물질은 table 5에서 보는 바와 같이 직경이 21.-3.3 μm 이하는 전체폭로량의 24.04 %로 시험동물의 폐까지 도달할 수 있는 성상을 가졌으나 시험동물의 폐 내에 시험물질이 침착되어 있지는 않았다. 폐에 침투한 시험물질은 cytochrome P450 생체방어 기전에 의하여 대사되거나, macrophage에 의하여 탐식된 것으로 판단된다.

시험물질이 시험동물의 생식기능에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 estrus cycle 측정시험을 수행하였다. 정상적인 랫드의 발정주기는 4일이고, diestrus, proestrus, estrus, metestrus 등 각 단계마다 유지시간은 다르다 (Heindel and Chapin, 1993). 본 연구에서 나타난 저농도군 시험동물 중 1마리에서 estrus cycle이 5일로 나타났고, 중농도군 중 2마리, 고농도군 중 1마리의 시험동물에서 estrus cycle은 4일로 나타났으나 estrus cycle 중 estrus 단계가 2일로 길어진 것이 나타났으나, 질점액을 채취한 시점과 estrus cycle 각 단계별 유지

시간을 고려하면 estrus cycle 측정시 1일 정도의 차이는 정상범위로 판단되었다.

산업화학물질 가운데에는 메칠수은, DDT, 다이옥신류 등 사람의 뇌에 영향을 미치는 물질이 다양하게 있다. 동물실험에서 말하는 학습은 일반적으로 관찰되는 행동을 파악하여 학습행동으로 해석하지만, 결과의 해석은 조직학적 검색이나 신경전달물질의 검색 등 다른 검색결과와 더불어 평가하지 않으면 사람에서의 학습장애와 결부시키는 것은 어렵다. 본 연구에 사용된 시험물질은 내분비계장애물질로 알려진 물질로 내분비계와 뇌신경과의 밀접성을 고려하여 수행한 모리스 수미로 시험결과, 시험동물이 시험물질에 폭로되어 공간학습능력 및 기억력이 손상된 시험동물은 발견되지 않았으며, 광학현미경으로 관찰한 뇌조직검사 소견에서도 특별한 증상을 찾을 수는 없었다.

이상의 시험결과를 요약하면, 시험물질을 8주간 10, 30, 90 mg/kg 농도로 랫드에 전신으로 폭로했을 때, 임상증상, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학검사, 장기중량검사, 장기육안검사, 조직병리검사결과, 시험물질에 의한 이상 소견은 없었으며, 무영향농도(NOEL)는 90mg/kg 이상으로 판단되었고, estrus cycle 시험결과 생식기능에 영향을 미치지 않는 것으로 판단되며, 모리스 수미로 시험결과로 미루어 시험물질은 공간학습능력 및 기억력에 영향을 주지는 않는 것으로 판단된다.

제 5 장 참고문헌

Ashby J., Tinwell, H. and Haseman, J, 1999, Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 30, 156-166.

Bitman, J. and Cecil, H.C., 1970, Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls, *J. Agr. Food Chem.*, 18, 6, 1108-1112.

Bond, G.P., McGinnis, P.M., Cheever, K.L., Harris, S.J., Plotnich, H.B., and Niemeier, R.W., 1980, Reproductive effects of bisphenol A, *The Toxicologist* A23, No. 69.

Cagen, S.Z., J.M. Waechter, Jr., S.S. Dimond, W.J. Breslin, J.H. Butala, F.W. Jekat, R.L. Joiner, R.N. Shiotsuka, G.E. Veenstra and L.R. Harris, 1999, Normal Reproductive Organ Development in CF-1 Mice Following Prenatal Exposure to Bisphenol A, *Toxicological Sciences*, 50, 36-44.

Dodds, E.C. and W. Lawson, 1936, Synthetic Estrogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus, *Nature*, 137, 996.

Forgert, S. 1981, Epoxy dermatitis from the nonworking environment. *Brit. J. Dermatol.*, 105, 63-64.

Hardin, B.D., Bond, G.P., Sikov, M.R., Andrew, F.D., Beliles, R.P., and

Niemeier, R.W., 1981, Testing of Selected Workplace Chemicals for Teratogenic Potential, *Scand. J. Work Environ. Hlth.*, 7, 66-75.

Heindel, J. J., Chapin R. E. 1993, *Female reproductive toxicology*, Academic press, New York, 45-55.

<http://www.bisphenol-a.gr.jp> : the Bisphenol A Global Industry Group of The Society of the Plastics Industry, Inc., the Bisphenol A Sector Group of the European Chemical Industry Council and the Japan Chemical Industry Association.

Knaak, J. B., and Sullivan, L. J. 1966, Metabolism of bisphenol A in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 8, 175-184.

Krishnan, A.V., P. Stathis, S.F. Permuth, L. Tokes and D. Feldman, 1993, Bisphenol A: An Estrogenic Substance Is Released from Polycarbonate Flasks During Autoclaving, *Endocrinology*, 132, 2279-2286.

Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S., and Takeda, K., 1999, Passage of bisphenol A into the fetus of the pregnant rat, *J Health Sci.*, 45, 318-323.

Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S., and Takeda, K., 2000, Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol A to bisphenol A glucuronide, in fetal and mature male rat *J. Health Sci.*, 46, 269-274.

Morrissey, R.E., George, J.D., Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., and Kimmel, C.A., 1987, The Developmental Toxicity of Bisphenol A in Rats and Mice, *Fund. Appl. Toxicol.*, 8, 571-582.

Nagel, S.C., F.S. vom Saal, K.A. Thayer, M.G. Dhar, M. Boechler and W.V. Welshons, 1997, Relative Binding Affinity-Serum Modified Access (RBA-SMA) Assay Predicts the Relative In Vitro Bioactivity of the Xenoestrogens Bisphenol A and Octylphenol, *Environmental Health Perspectives*, 105, 70-76.

Nitschke, K.D., Lomax, L.G., Schuetz, D.J., Hopkins, P.J., and Weiss, S.K., 1988, Bisphenol A: 13-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats, Unpublished study of The Dow Chemical Company.

NIOSH, 1999, RTECS.

NTP (U.S. National Toxicology Program), 1982, Carcinogenesis Bioassay of Bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study), Technical Report Series No. 215.

Park, E. R, et al. 2001, Vitellogenin mRNA induction in male carp treated with Bisphenol A, *J. Toxicol. Pub. Health*, 17, 3, 181-186.

Pegum, J.S. 1979, Penetration of protective gloves by epoxy resin, *Contact Dermatitis*, 5, 281-283.

Pottenger, L. H., Domoradzki, J. Y., Markham, D. A., Hansen, C., Cagen, S. Z., and Waechter, J. M., Jr., 2000, The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration, *Toxicological Science*, 54, 3-18.

Romaguera, C., Brimalt, F., and Lecha, M. 1981, Occupational purpuric textile dermatitis from formaldehyde resins, *Contact Dermatitis*, 7, 152-153.

Sax, N. I., 1975, Dangerous properties of Industrial Chemicals, 4th ed. Von Nostrand, N.Y.

Snyder, R.W., Maness, S.C., Gaido, K.W., Welsch, F., Sumner, S.C..J., and Fennell, T.R., 2000, Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats, Toxicol. Appl. Pharmacol., 168, 225-234.

Spivack, JJ., Leib, T.K., and Lobos, J.H., 1994, Novel pathway for bacterial metabolism of bisphenol A: Rearrangements and stilbene cleavage in bisphenol A metabolism, J. Biol. Chem. 269, 7323-7329.

Steinmetz. R., Brown, N.G., Allen, D.L., Bigsby, R.M., and Ben-Joanthan, N., 1997, The environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo, Endocrinology 138, 1780-1786.

Vom Saal, F.S., Cooke, P. S., Buchanan, D. L., Palanza, P., Thayer, K. A., Nagel, S. C., Parmigiani, S., and Welshons, W. V., 1998, A Physiologically Based Approach to the Study of Bisphenol A and Other Estrogenic Chemicals on the Size of Reproductive Organs, Daily Sperm Production, and Behavior, Toxicology and Industrial Health, 14, 239-260.

Yoshihara, S. I., et. al., 2001, Metabolic activation of Bisphenol A by rat liver S9 fraction, Toxicological science, 62, 221-227.

古川文夫 et al., 1994, 衛生試験所報告 112, 89-96.

田嶋嘉雄, 1989, Biological reference data book on experimental animals, soft science, 159-166.

伊東信行, 1993, 最新毒性病理學, 中山書店, 85-104.

과학기술부, 1999, 내분비계장애물질 규제대응 종합기술개발 전략연구, 11-44.

Appendix 1. Temperature (T) and relative humidity (RH) in inhalation chamber for 8 weeks

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
1	Mean	25.1	76.3	24.3	81.2	24.4	80.6	24.5	80.3
	S.D.	0.53	4.15	0.45	4.91	0.51	4.57	0.44	4.98
2	Mean	25.1	74.2	24.5	80.4	24.7	79.1	24.6	78.5
	S.D.	0.86	5.69	0.75	6.74	0.80	7.12	0.91	7.34
3	Mean	24.9	73.8	24.4	79.5	24.5	79.2	24.4	78.4
	S.D.	0.45	4.21	0.26	4.52	0.27	4.23	0.36	4.38
4	Mean	25.2	74.6	24.6	80.1	24.8	80.0	24.7	79.0
	S.D.	0.40	4.44	0.21	4.56	0.24	4.29	0.32	4.59
5	Mean	25.2	75.0	24.4	80.4	24.7	79.8	24.8	78.9
	S.D.	0.47	4.81	0.41	5.05	0.52	4.88	0.58	4.85
6	Mean	25.5	75.2	24.8	81.3	25.0	80.9	24.9	79.8
	S.D.	0.60	5.09	0.46	5.04	0.58	5.01	0.59	5.06
7	Mean	25.9	76.2	25.3	82.1	25.4	81.5	25.2	80.4
	S.D.	0.59	5.46	0.61	6.87	0.62	6.73	0.67	7.04
8	Mean	26.0	76.2	25.3	81.9	25.5	81.4	25.3	80.3
	S.D.	0.69	5.60	0.75	6.45	0.78	6.25	0.77	6.69
9	Mean	25.8	75.2	25.0	81.0	25.3	80.3	25.1	79.4
	S.D.	0.71	5.37	0.62	6.46	0.77	6.34	0.78	6.26
10	Mean	25.7	74.9	24.9	81.1	25.3	80.1	25.0	79.5
	S.D.	0.45	5.39	0.36	5.48	0.55	5.66	0.53	5.45
11	Mean	26.1	76.8	25.3	82.6	25.7	81.5	25.7	81.0
	S.D.	0.40	6.36	0.48	7.50	0.41	7.30	0.55	7.62
12	Mean	25.5	74.2	24.8	79.3	25.1	79.0	25.0	78.1
	S.D.	0.59	5.89	0.43	6.83	0.55	6.67	0.59	6.82

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
13	Mean	26.2	76.5	25.2	82.8	25.8	82.0	25.7	81.5
	S.D.	0.40	6.21	0.44	7.35	0.43	7.15	0.46	7.62
14	Mean	25.9	75.7	24.9	81.4	25.4	80.1	25.3	79.3
	S.D.	0.61	5.20	0.40	6.90	0.52	6.72	0.61	7.34
15	Mean	25.7	71.2	24.9	74.3	25.1	73.5	25.2	72.6
	S.D.	1.18	6.63	1.13	7.62	1.16	7.47	1.34	7.67
16	Mean	26.2	69.0	25.5	74.7	25.7	74.2	25.6	73.3
	S.D.	1.44	4.81	1.26	6.02	1.43	5.74	1.50	5.96
17	Mean	26.5	65.0	25.7	68.8	26.0	68.3	25.9	67.5
	S.D.	0.60	5.13	0.49	7.44	0.57	7.12	0.65	7.24
18	Mean	26.6	63.9	25.9	68.2	26.3	67.7	26.2	67.1
	S.D.	0.61	3.56	0.75	5.53	0.63	5.21	0.70	5.33
19	Mean	25.9	69.6	25.1	75.0	25.4	74.3	25.3	73.8
	S.D.	1.24	6.04	1.24	5.69	1.22	5.31	1.40	5.53
20	Mean	25.5	74.4	24.5	80.8	24.8	79.9	24.7	79.3
	S.D.	0.56	5.36	0.40	7.89	0.48	7.33	0.55	7.85
21	Mean	25.5	74.6	24.5	81.1	24.9	80.2	24.8	79.4
	S.D.	0.57	4.08	0.45	6.03	0.48	5.58	0.55	6.14
22	Mean	25.4	74.6	24.5	81.6	24.8	80.7	24.7	80.3
	S.D.	0.81	5.89	0.68	7.61	0.80	7.12	0.88	7.65
23	Mean	26.0	74.1	25.2	80.5	25.4	80.1	25.3	79.6
	S.D.	0.98	5.47	0.95	6.98	1.00	6.54	1.06	6.90
24	Mean	26.0	70.7	25.3	75.9	25.6	75.3	25.4	74.7
	S.D.	1.22	4.98	1.14	5.92	1.19	5.71	1.29	5.98
25	Mean	26.4	69.7	25.6	75.0	25.9	74.4	26.0	73.9
	S.D.	0.91	4.62	0.82	6.95	0.88	6.45	0.91	6.83
26	Mean	26.3	70.8	25.5	76.1	25.8	75.2	25.9	74.7
	S.D.	1.33	5.64	1.24	7.46	1.32	7.20	1.42	7.34
27	Mean	26.5	73.5	25.7	79.0	26.0	78.1	26.0	77.6
	S.D.	1.33	6.55	1.21	6.87	1.27	6.86	1.36	6.92

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
28	Mean	25.5	71.5	24.7	78.3	25.1	77.0	24.9	76.6
	S.D.	0.96	5.88	0.98	7.53	0.98	7.36	1.10	7.41
29	Mean	26.0	67.4	25.1	72.6	25.5	71.5	25.4	71.1
	S.D.	1.37	5.31	1.35	6.19	1.42	6.01	1.60	6.03
30	Mean	26.7	61.7	26.1	65.1	26.4	64.4	26.2	63.9
	S.D.	1.37	3.60	1.34	4.98	1.38	4.79	1.54	4.72
31	Mean	26.3	65.0	25.7	69.9	25.9	69.1	25.7	68.5
	S.D.	1.34	4.85	1.23	6.09	1.27	5.77	1.48	6.05
32	Mean	26.3	65.6	25.6	70.9	25.8	70.1	25.8	69.6
	S.D.	1.36	4.95	1.31	6.22	1.31	5.97	1.49	6.11
33	Mean	26.7	62.3	25.9	65.2	26.2	64.5	26.2	64.1
	S.D.	1.00	4.16	0.97	5.56	0.99	5.28	1.19	5.14
34	Mean	26.5	56.3	25.9	57.9	26.1	57.3	26.1	57.2
	S.D.	1.18	3.37	1.17	4.60	1.22	4.53	1.35	4.28
35	Mean	26.7	62.7	26.2	63.8	26.5	63.0	26.4	62.8
	S.D.	1.40	7.55	1.04	7.39	0.99	6.80	1.21	7.14
36	Mean	26.5	57.6	25.8	60.2	26.1	59.2	26.1	59.2
	S.D.	1.30	3.70	1.40	5.39	1.40	4.98	1.52	4.98
37	Mean	26.7	56.4	25.9	59.1	26.3	58.3	26.1	58.2
	S.D.	1.20	3.05	1.10	4.37	1.20	3.90	1.37	3.86
38	Mean	26.8	55.5	26.1	57.9	26.4	57.2	26.3	57.4
	S.D.	1.33	4.03	1.32	4.20	1.31	4.26	1.47	3.93
39	Mean	26.6	56.0	25.9	58.0	26.3	57.2	26.2	57.4
	S.D.	1.12	2.94	1.10	5.21	1.20	4.95	1.32	5.00
40	Mean	26.3	58.8	25.6	61.2	25.8	60.5	25.8	60.7
	S.D.	1.24	4.38	1.28	7.04	1.46	6.78	1.56	7.06
41	Mean	27.3	56.8	26.2	59.9	25.8	60.4	26.0	62.2
	S.D.	0.36	2.74	0.47	4.78	0.68	4.71	0.49	5.32
42	Mean	25.4	57.2	24.2	60.4	23.8	60.2	24.1	62.8
	S.D.	1.21	3.65	0.94	4.77	0.64	4.48	0.88	5.35

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)	T(°C)	RH(%)
43	Mean	26.4	64.4	25.4	67.8	25.1	67.9	25.2	70.3
	S.D.	0.79	4.06	0.72	4.73	0.75	4.68	0.63	4.93
44	Mean	26.0	64.0	25.1	66.6	25.0	66.8	24.7	69.1
	S.D.	1.07	4.32	0.89	4.36	0.63	4.36	0.60	4.89
45	Mean	26.1	63.8	25.4	64.9	25.3	64.7	25.2	66.3
	S.D.	0.56	5.00	0.45	5.84	0.59	5.37	0.66	5.30
46	Mean	26.5	70.1	25.8	73.5	26.2	72.6	26.1	72.3
	S.D.	0.63	6.55	0.60	8.55	0.63	8.10	0.73	8.43
47	Mean	27.2	69.2	26.4	72.4	26.9	71.5	26.8	71.1
	S.D.	0.43	5.02	0.39	6.41	0.46	6.05	0.50	6.24
48	Mean	26.6	57.3	25.8	59.5	26.1	59.14	25.8	59.5
	S.D.	1.30	3.27	1.34	4.38	1.53	4.20	1.58	4.68
49	Mean	26.6	51.9	25.5	52.8	25.4	52.9	25.1	55.9
	S.D.	0.64	3.58	0.71	3.91	0.93	4.44	0.91	5.87
50	Mean	26.7	50.0	25.8	50.2	25.6	50.2	25.5	51.9
	S.D.	0.53	2.08	0.51	2.12	0.79	2.09	0.77	2.79
51	Mean	26.8	55.6	25.9	56.4	25.4	57.1	25.4	58.4
	S.D.	0.51	3.88	0.52	3.80	1.24	3.77	0.91	3.66
52	Mean	26.2	58.7	25.5	59.1	25.4	59.6	25.3	60.5
	S.D.	0.45	3.71	0.62	3.51	1.15	3.53	0.93	3.81
53	Mean	26.4	54.3	25.7	54.8	26.1	54.2	26.0	54.4
	S.D.	0.93	4.60	0.94	4.43	1.01	4.41	1.06	4.09
54	Mean	25.9	61.2	24.9	64.5	25.3	63.8	25.2	64.0
	S.D.	1.17	5.64	1.16	7.46	1.53	7.54	1.55	7.97
55	Mean	25.4	62.0	24.6	63.9	24.4	64.4	24.3	65.4
	S.D.	0.90	9.01	0.97	12.22	0.74	12.25	0.91	12.54
56	Mean	25.9	52.6	25.1	54.5	25.6	53.6	25.3	54.1
	S.D.	0.82	3.46	0.91	7.84	0.90	7.05	1.03	7.35
Total	Mean	26.1	69.5	25.3	74.4	25.6	73.6	25.6	73.0
	S.D.	0.40	6.30	0.50	7.60	0.50	7.60	0.50	7.40

Appendix 2. 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 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
1	Mean	-102.8	201.6	-99.8	240.0	-104.7	244.8	-101.1	239.8
	S.D.	0.72	1.13	8.41	2.90	11.42	3.73	11.11	3.24
2	Mean	-102.7	200.6	-101.6	240.7	-101.3	239.3	-101.4	241.1
	S.D.	0.86	1.62	9.95	1.35	8.99	1.54	12.98	0.98
3	Mean	-102.6	200.6	-108.7	242.8	-106.4	238.0	-111.5	242.7
	S.D.	0.68	0.93	0.59	0.78	0.38	0.62	0.86	1.00
4	Mean	-102.7	201.1	-108.5	243.3	-106.6	238.4	-113.2	244.5
	S.D.	0.75	1.03	0.59	0.79	0.57	0.75	0.96	0.78
5	Mean	-102.8	201.3	-99.7	240.1	-101.2	239.1	-103.0	242.0
	S.D.	0.65	0.85	10.66	3.12	9.49	1.32	13.28	2.85
6	Mean	-102.9	200.6	-98.5	237.7	-100.3	238.7	-100.2	239.1
	S.D.	0.84	1.19	9.48	0.93	10.14	1.17	11.71	1.22
7	Mean	-102.8	201.2	-100.3	240.6	-100.2	240.3	-100.2	239.5
	S.D.	0.75	0.94	9.23	1.82	9.34	2.59	11.09	3.03
8	Mean	-103.0	201.3	-100.8	240.9	-100.9	240.6	-101.1	240.2
	S.D.	0.65	1.18	9.01	1.60	9.15	1.61	11.03	1.46
9	Mean	-101.6	199.0	-102.0	243.8	-103.0	243.6	-101.9	242.5
	S.D.	6.98	23.56	10.91	15.83	11.09	15.86	14.09	16.09
10	Mean	-107.1	185.6	-108.6	243.5	-109.7	242.7	-108.1	240.1
	S.D.	0.75	1.67	1.23	0.84	1.02	0.79	1.16	1.15
11	Mean	-107.0	186.8	-108.5	245.2	-110.7	244.8	-109.0	240.9
	S.D.	0.85	0.46	0.56	0.57	0.60	0.58	0.52	0.45
12	Mean	-106.9	186.6	-101.4	246.5	-104.6	245.0	-101.8	240.6
	S.D.	0.77	0.88	9.61	1.27	9.37	1.82	11.10	1.37
13	Mean	-107.0	187.1	-93.8	240.5	-101.1	242.3	-101.4	240.6
	S.D.	0.78	0.67	9.20	4.78	9.16	2.00	11.54	0.92

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
14	Mean	-106.9	187.2	-97.3	239.3	-99.4	240.6	-101.6	240.8
	S.D.	0.72	0.75	7.87	1.94	8.00	1.26	10.47	1.68
15	Mean	-106.7	187.2	-97.8	240.8	-99.0	240.5	-100.2	239.6
	S.D.	0.64	0.82	8.89	1.01	8.83	1.56	11.25	1.47
16	Mean	-106.9	186.6	-98.4	240.1	-100.3	239.8	-99.1	237.5
	S.D.	0.74	0.62	8.56	1.34	8.87	1.36	10.51	1.57
17	Mean	-106.6	186.6	-102.9	239.7	-107.3	242.7	-103.3	236.0
	S.D.	0.65	0.57	0.60	0.57	0.85	0.93	0.56	0.50
18	Mean	-106.7	186.5	-103.4	240.3	-101.3	234.6	-103.6	236.0
	S.D.	0.72	0.59	0.53	0.45	4.58	6.13	0.51	0.51
19	Mean	-102.3	180.7	-94.0	233.8	-91.8	228.2	-94.9	231.6
	S.D.	15.28	26.92	17.71	35.31	16.33	34.61	17.15	34.49
20	Mean	-104.3	184.1	-98.7	241.2	-97.2	238.2	-95.9	237.2
	S.D.	1.18	1.03	8.54	1.45	9.60	1.57	13.38	2.37
21	Mean	-106.1	186.3	-98.5	241.3	-97.0	240.3	-99.5	241.8
	S.D.	0.67	0.85	8.47	1.53	9.05	1.10	11.55	1.42
22	Mean	-106.5	185.7	-98.3	239.4	-96.0	239.3	-97.1	239.0
	S.D.	0.70	1.06	8.39	1.28	8.86	1.37	12.18	2.33
23	Mean	-106.4	185.9	-97.6	238.8	-95.2	238.8	-96.9	237.8
	S.D.	0.59	0.91	8.06	0.83	9.36	2.04	11.96	1.30
24	Mean	-106.4	184.9	-102.1	237.6	-100.6	238.9	-102.6	236.4
	S.D.	0.56	1.52	1.05	1.09	2.47	3.38	1.14	1.29
25	Mean	-106.3	186.1	-102.0	239.2	-100.1	239.1	-104.3	238.3
	S.D.	0.39	0.66	0.61	0.77	1.26	1.73	0.90	0.54
26	Mean	-106.3	185.7	-98.2	239.8	-94.4	238.8	-95.9	237.3
	S.D.	0.47	0.94	8.25	1.13	10.58	1.47	12.55	2.21
27	Mean	-106.4	185.7	-98.5	239.5	-95.6	238.2	-96.9	237.6
	S.D.	0.64	1.16	8.95	1.58	10.24	1.10	11.74	2.66
28	Mean	-106.1	185.7	-98.1	239.3	-96.0	240.0	-99.6	240.1
	S.D.	0.34	0.67	7.75	1.12	8.84	0.78	11.69	1.33

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
29	Mean	-106.1	186.3	-97.4	239.9	-95.4	239.9	-98.4	240.6
	S.D.	0.55	0.55	9.23	1.16	9.22	1.64	12.72	1.38
30	Mean	-106.2	186.0	-98.3	240.5	-94.1	238.6	-98.2	240.6
	S.D.	0.34	0.82	8.53	1.47	8.08	1.82	12.64	1.45
31	Mean	-106.1	185.7	-103.2	240.5	-96.8	237.8	-105.4	240.1
	S.D.	0.54	0.55	0.66	0.58	0.74	1.33	0.51	0.33
32	Mean	-106.1	185.6	-103.9	241.0	-97.9	239.4	-105.7	240.2
	S.D.	0.47	0.47	0.57	0.45	0.64	0.61	0.48	0.36
33	Mean	-106.1	186.0	-98.9	242.4	-96.5	243.6	-99.4	243.2
	S.D.	0.49	0.64	9.40	1.46	12.69	7.39	11.88	4.47
34	Mean	-104.6	184.7	-98.3	240.9	-98.1	246.1	-99.5	240.6
	S.D.	2.61	2.52	9.41	2.50	15.35	10.13	12.54	1.31
35	Mean	-104.0	183.8	-97.4	238.7	-92.6	238.8	-98.4	240.2
	S.D.	4.33	4.15	8.81	3.22	9.37	3.56	12.17	1.90
36	Mean	-104.0	184.2	-100.2	237.2	-102.8	238.2	-96.4	237.8
	S.D.	4.58	0.76	7.90	3.39	10.88	2.82	11.53	1.19
37	Mean	-103.2	184.2	-101.9	239.3	-107.3	240.9	-95.7	236.8
	S.D.	7.28	0.75	8.52	1.04	10.03	2.09	12.47	0.99
38	Mean	-104.9	183.7	-107.2	238.6	-109.0	240.7	-103.4	236.9
	S.D.	0.65	0.49	0.72	0.60	0.55	0.54	0.70	0.76
39	Mean	-105.0	183.7	-107.7	238.5	-103.8	234.1	-103.1	236.4
	S.D.	0.42	0.41	0.53	0.44	1.87	2.14	0.38	0.40
40	Mean	-105.1	184.0	-101.9	239.4	-99.6	235.4	-95.9	237.3
	S.D.	0.45	0.45	9.11	1.24	10.55	3.00	13.16	1.37
41	Mean	-105.2	184.3	-101.4	239.6	-103.8	237.5	-96.4	238.0
	S.D.	0.49	0.61	8.80	1.29	8.73	3.15	13.33	1.12
42	Mean	-104.7	184.1	-101.3	238.8	-100.5	234.6	-98.1	239.1
	S.D.	0.47	0.48	8.67	1.10	8.02	3.14	12.45	1.19
43	Mean	-105.2	184.1	-101.0	238.6	-100.9	235.2	-97.6	239.4
	S.D.	0.53	0.45	8.69	0.82	9.33	1.32	13.09	0.99

Exposed day		Group 0 (Control)		Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
		P	R	P	R	P	R	P	R
44	Mean	-104.6	183.8	-100.4	238.3	-103.0	236.6	-97.0	239.2
	S.D.	0.56	0.49	8.61	0.99	8.87	2.37	11.18	1.57
45	Mean	-104.7	183.8	-105.2	237.6	-108.3	237.7	-102.3	236.9
	S.D.	0.54	0.60	0.60	0.75	0.97	1.20	0.83	0.74
46	Mean	-105.1	183.8	-105.0	237.3	-107.7	236.6	-103.0	236.7
	S.D.	0.58	0.45	0.74	0.67	1.50	1.93	0.55	0.53
47	Mean	-105.1	183.9	-100.3	237.8	-102.8	236.8	-94.7	235.6
	S.D.	0.54	0.48	8.72	0.95	9.69	1.84	12.84	0.95
48	Mean	-104.8	183.9	-101.0	238.3	-104.6	237.6	-93.9	235.6
	S.D.	0.47	0.45	8.78	1.32	9.23	3.21	11.11	2.20
49	Mean	-104.8	183.7	-102.8	240.2	-108.1	241.8	-95.9	237.9
	S.D.	0.51	0.47	8.27	2.06	8.99	2.08	10.81	3.85
50	Mean	-104.8	183.3	-103.4	241.1	-105.7	239.8	-96.7	237.6
	S.D.	0.54	0.33	8.90	1.13	9.27	3.30	12.21	1.78
51	Mean	-106.7	185.0	-103.0	240.9	-102.6	237.0	-96.1	237.2
	S.D.	1.79	1.57	9.02	0.90	8.39	2.71	11.60	2.05
52	Mean	-107.4	186.0	-108.2	240.3	-107.5	239.0	-103.4	236.7
	S.D.	0.78	0.70	0.62	0.50	0.88	0.67	0.38	0.77
53	Mean	-107.4	186.1	-108.7	241.1	-108.2	239.6	-103.1	236.0
	S.D.	0.84	0.58	0.53	0.39	0.59	0.44	0.61	0.50
54	Mean	-107.5	186.2	-101.9	239.7	-102.6	238.1	-95.8	237.6
	S.D.	0.86	0.69	9.83	1.90	11.17	3.29	12.37	1.64
55	Mean	-107.3	186.3	-100.4	237.0	-101.2	234.4	-95.5	238.5
	S.D.	0.83	0.57	9.11	1.13	10.33	1.77	11.94	1.37
56	Mean	-107.3	186.2	-100.3	237.0	-102.0	236.5	-95.4	238.6
	S.D.	0.80	0.68	8.77	1.06	9.70	2.90	12.61	1.20
Total	Mean	-105.7	187.1	-100.0	240.4	-99.4	240.0	-100.4	239.1
	S.D.	1.40	4.70	3.40	2.30	4.80	3.30	3.60	2.30

Volume in chamber : 1,000 L

Appendix 3. Concentration of Bisphenol A in inhalation chamber for 8 weeks

Exposed day	Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
	1	2	1	2	1	2
1	6.33	8.29	20.04	19.96	98.83	85.83
2	11.00	11.42	29.67	29.17	90.00	86.67
5	8.79	9.67	25.67	27.08	78.50	84.33
6	8.96	10.25	30.58	29.29	93.17	92.67
7	11.13	11.08	29.50	30.50	79.33	87.17
8	12.25	12.38	29.96	26.38	79.00	86.67
9	12.33	12.75	27.42	26.71	72.50	74.33
12	11.88	13.13	31.63	28.13	72.33	75.17
13	13.17	13.38	31.08	32.50	82.00	94.17
14	10.92	10.75	28.75	28.96	79.17	89.00
15	11.67	11.83	31.42	32.92	86.50	91.17
16	10.46	10.25	33.00	34.58	89.83	87.50
19	10.67	11.33	32.58	32.42	84.33	81.17
20	7.00	7.83	24.25	26.71	71.00	84.17
21	11.00	11.83	30.33	31.88	82.33	81.67
22	9.29	9.42	23.46	22.17	96.67	77.00
23	9.46	8.92	22.58	24.83	80.83	73.50
26	9.42	9.96	23.17	23.29	98.50	86.67
27	10.04	10.92	28.13	31.63	89.00	94.33
28	10.38	11.79	30.83	31.08	89.83	101.67
29	9.33	9.58	30.96	35.75	85.33	86.00

Exposed day	Group 1 (10.0 mg/m ³)		Group 2 (30.0 mg/m ³)		Group 3 (90.0 mg/m ³)	
	1	2	1	2	1	2
30	12.33	12.50	28.58	27.54	82.17	86.33
33	13.13	12.50	29.67	39.13	83.83	84.17
34	8.58	10.13	27.42	33.88	82.00	79.33
35	10.54	12.63	34.75	45.04	82.00	86.33
36	10.13	11.71	29.88	33.83	105.50	94.17
37*	9.13	11.42	31.25	35.00	79.50	77.50
40	8.38	9.58	34.50	36.92	106.00	106.50
41	11.00	11.25	27.13	26.63	99.33	91.00
42	8.88	11.58	31.79	31.29	83.50	80.67
43	10.13	12.58	32.79	36.63	113.17	110.50
44	9.96	10.63	32.92	36.79	100.00	91.83
47	7.96	9.67	29.54	32.50	91.00	106.67
48	6.79	7.88	26.13	30.42	85.00	93.67
49	7.50	9.08	28.21	33.42	102.17	103.83
50	10.79	12.46	39.83	39.38	78.17	92.17
51	13.00	13.38	35.46	42.04	99.33	100.17
54	8.92	9.71	29.42	30.92	93.83	84.17
55	8.46	8.75	28.25	30.50	75.50	86.00
56	11.25	12.38	30.71	30.71	93.50	96.00
Mean±SD	10.49 ± 1.59		30.52 ± 4.28		88.34 ± 8.64	

All values are expressed as mean ± SD.

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

Appendix 4. Absolute organ weight of male SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

(단위 : mg)

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
1001	410	1256	23	27	1549	1563	394	768	1191	1236	570	10632	1993
1002	535	1302	23	40	1567	1534	449	833	1135	1266	794	10784	1839
1003	458	1320	32	28	1572	1581	464	843	1289	1162	803	11034	2112
1004	354	1207	39	35	1412	1384	485	866	1288	1264	661	10894	2175
1005	701	1587	39	43	1536	1486	513	1021	1275	1393	931	11357	1958
Average	491.6	1334.4	31.2	34.6	1527.2	1509.6	461	866.2	1235.6	1264.2	751.8	10940.2	2015.4
S.D	134.59	147.85	8.01	7.09	65.98	78.86	44.50	93.87	69.39	83.42	139.47	275.70	132.02

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
1101	421	1157	31	30	1460	1438	412	690	1179	1196	534	9375	1900
1102	1076	1266	31	23	1478	1524	430	832	1255	1338	657	10419	1972
1103	464	1123	35	35	1194	1528	425	758	1144	1235	674	10881	2079
1104	706	1459	34	43	1786	1838	497	930	1457	1496	766	10934	2129
1105	563	1293	41	37	1414	1485	557	1049	1285	1305	686	11062	1978
Average	646	1259.6	34.4	33.6	1466.4	1562.6	464.2	851.8	1264	1314	663.4	10534.2	2011.6
S.D	264.17	132.39	4.10	7.54	211.70	158.18	61.48	141.75	121.86	116.13	83.57	692.04	91.48

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
1201	500	1273	39	73	1666	1537	433	822	1267	1319	824	11156	1983
1202	530	1265	32	30	1463	1509	452	940	1473	1461	736	11028	2138
1203	360	1335	34	32	1589	1626	426	831	1192	1243	603	9645	2066
1204	558	1312	32	38	1661	1674	462	946	1405	1376	883	13508	1817
1205	552	1219	35	43	1685	1595	373	871	1201	1224	669	10353	2143
Average	500	1280.8	34.4	43.2	1612.8	1588.2	429.2	882	1307.6	1324.6	743	11138	2029.4
S.D	81.50	44.84	2.88	17.43	91.34	66.58	34.56	58.70	125.72	97.54	113.23	1455.56	135.37

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
1301	491	1250	43	44	1453	1460	371	706	1130	1120	529	10010	2019
1302	795	1247	33	34	1389	1420	388	765	1269	1285	520	9370	2035
1303	449	1147	47	37	1494	1533	475	886	1145	1124	555	8370	2074
1304	467	1216	36	50	1545	1530	465	1069	1343	1366	570	10120	2131
1305	522	1316	48	36	1559	1609	465	876	1250	1228	814	11424	2003
Average	544.8	1235.2	41.4	40.2	1488	1510.4	432.8	860.4	1227.4	1224.6	597.6	9858.8	2052.4
S.D	142.52	61.31	6.66	6.65	69.56	73.02	49.20	139.06	89.28	105.73	122.61	1117.63	51.24

Appendix 5. Absolute organ weight of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

(단위 : mg)													
No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
2001	394	799	37	47	44	61	323	643	684	658	433	5494	1825
2002	528	864	24	38	49	72	316	558	717	725	492	6402	1832
2003	656	931	38	48	60	63	390	705	972	941	571	6814	1914
2004	515	1015	25	34	42	47	339	639	731	759	484	5526	1896
2005	490	932	41	47	62	80	358	608	754	729	515	6116	1947
Average	516.6	908.2	33	42.8	51.4	64.6	345.2	630.6	771.6	762.4	499	6070.4	1882.8
S.D	93.95	81.20	7.91	6.38	9.15	12.42	29.81	53.71	114.86	106.45	50.17	568.68	52.89

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
2101	299	759	30	26	60	48	364	723	821	794	483	7883	2016
2102	585	937	32	38	70	65	359	644	827	819	508	6550	1860
2103	327	786	34	42	40	49	324	549	730	746	436	5648	1741
2104	359	838	42	33	57	44	362	695	765	784	489	6221	1987
2105	526	835	30	29	57	56	364	623	760	746	438	5969	1999
Average	419.2	831	33.6	33.6	56.8	52.4	354.6	646.8	780.6	777.8	470.8	6454.2	1920.6
S.D	127.93	68.03	4.98	6.50	10.80	8.26	17.23	67.58	41.87	31.70	32.21	864.64	117.88

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
2201	576	927	37	33	120	54	360	703	916	872	514	6977	1980
2202	430	750	31	30	57	58	331	685	768	733	431	5744	1849
2203	453	866	23	26	50	44	370	749	749	765	457	6528	1795
2204	513	804	39	39	50	68	360	619	824	786	507	6613	2067
2205	557	1006	39	30	54	67	350	684	828	750	541	7155	1872
Average	505.8	870.6	33.8	31.6	66.2	58.2	354.2	688.0	817.0	781.2	490.0	6603.4	1912.6
S.D	63.51	100.64	6.87	4.83	30.22	9.91	14.77	46.72	65.18	54.38	44.82	545.02	109.44

No.	흉선	심장	부신 L	부신 R	생식선 L	생식선 R	폐 L	폐 R	신장 L	신장 R	비장	간	뇌
2301	498	931	40	27	69	64	372	684	892	853	547	7502	1680
2302	508	956	46	52	48	39	349	597	814	781	509	7120	1936
2303	408	787	37	35	41	40	333	640	903	914	400	6356	1935
2304	366	867	37	49	54	87	308	556	761	743	399	5800	1860
2305	541	941	46	39	69	55	326	580	757	774	420	6310	1784
Average	464.2	896.4	41.2	40.4	56.2	57	337.6	611.4	825.4	813	455	6617.6	1839
S.D	73.76	69.95	4.55	10.24	12.56	19.79	24.21	50.87	69.67	69.36	68.49	683.02	108.83

Appendix 6. Hematological results of male SD rats inhaled Bisphenol A for
8 weeks

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
1001	9.1	8.4	15.2	45.5	54.2	18.1	33.4	1124
1002	9.1	8.49	15.4	46.6	54.9	18.1	33	1129
1003	8.6	8.44	14.8	44.5	52.7	17.5	33.3	1108
1004	6.4	8.94	15.8	47.4	53	17.7	33.3	1129
1005	9.8	8.44	14.7	45.2	53.6	17.4	32.5	1059
<i>Average</i>	<i>8.60</i>	<i>8.54</i>	<i>15.18</i>	<i>45.84</i>	<i>53.68</i>	<i>17.76</i>	<i>33.10</i>	<i>1109.80</i>
<i>S.D.</i>	<i>1.30</i>	<i>0.22</i>	<i>0.45</i>	<i>1.15</i>	<i>0.89</i>	<i>0.33</i>	<i>0.37</i>	<i>29.68</i>

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
1101	7.1	8.86	15.1	46.4	52.4	17	32.5	1159
1102	5.8	8.97	16.1	48.2	53.7	17.9	33.4	1188
1103	7.8	8.25	14.4	44.2	53.6	17.5	32.6	1071
1104	8.3	8.41	14.9	44.9	53.4	17.7	33.2	1110
1105	7.1	8.48	15.3	46.2	54.5	18	33.1	1129
<i>Average</i>	<i>7.22</i>	<i>8.59</i>	<i>15.16</i>	<i>45.98</i>	<i>53.52</i>	<i>17.62</i>	<i>32.96</i>	<i>1131.40</i>
<i>S.D.</i>	<i>0.94</i>	<i>0.31</i>	<i>0.62</i>	<i>1.54</i>	<i>0.75</i>	<i>0.40</i>	<i>0.39</i>	<i>44.94</i>

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
1201	9.1	8.34	14.3	44.1	52.9	17.1	32.4	1166
1202	6.6	8.26	15	44.3	53.6	18.2	33.9	1071
1203	7.4	8.81	15.7	47.1	53.5	17.8	33.3	1107
1204	9.6	8.8	14.9	45.2	51.4	16.9	33	1289
1205	9	8.92	15.8	49.5	55.5	17.7	31.9	914
<i>Average</i>	<i>8.34</i>	<i>8.63</i>	<i>15.14</i>	<i>46.04</i>	<i>53.38</i>	<i>17.54</i>	<i>32.90</i>	<i>1109.40</i>
<i>S.D.</i>	<i>1.28</i>	<i>0.30</i>	<i>0.62</i>	<i>2.27</i>	<i>1.48</i>	<i>0.53</i>	<i>0.78</i>	<i>137.04</i>

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
1301	5.5	8.23	14.5	43.5	52.9	17.6	33.3	1130
1302	6.8	8.8	16.1	47.2	53.6	18.3	34.1	1086
1303	7.2	8.81	15.9	48	54.5	18	33.1	1153
1304	4.8	9.16	16.7	50.1	54.7	18.2	33.3	1174
1305	10.7	8.24	14.8	44.3	53.8	18	33.4	996
<i>Average</i>	<i>7.00</i>	<i>8.65</i>	<i>15.60</i>	<i>46.62</i>	<i>53.90</i>	<i>18.02</i>	<i>33.44</i>	<i>1107.80</i>
<i>S.D.</i>	<i>2.28</i>	<i>0.40</i>	<i>0.92</i>	<i>2.71</i>	<i>0.72</i>	<i>0.27</i>	<i>0.38</i>	<i>70.52</i>

Appendix 7. Hematological results of female SD rats inhaled Bisphenol A for 8 weeks

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
2001	6.3	8.56	15.6	46.6	54.4	18.2	33.5	1146
2002	7.1	7.88	14.2	42.9	54.4	18	33.1	1054
2003	4.9	7.69	14	42.3	55	18.2	33.1	1070
2004	5.4	7.81	14.1	41.4	53	18.1	34.1	1085
2005	5	7.99	14.9	42.3	52.9	18.6	35.2	1176
<i>Average</i>	<i>5.74</i>	<i>7.99</i>	<i>14.56</i>	<i>43.10</i>	<i>53.94</i>	<i>18.22</i>	<i>33.80</i>	<i>1106.20</i>
<i>S.D.</i>	<i>0.94</i>	<i>0.34</i>	<i>0.68</i>	<i>2.03</i>	<i>0.94</i>	<i>0.23</i>	<i>0.88</i>	<i>52.30</i>

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
2101	10.3	8.6	14.8	46	53.5	17.2	32.2	899
2102	2.6	8.67	15.8	47.1	54.3	18.2	33.5	1117
2103	4.7	7.55	14.2	42.1	55.8	18.8	33.7	927
2104	3.1	8.09	14.4	42.5	52.5	17.8	33.9	1028
2105	6.3	7.97	14.4	41.9	52.6	18.1	34.4	1117
<i>Average</i>	<i>5.4</i>	<i>8.176</i>	<i>14.72</i>	<i>43.92</i>	<i>53.74</i>	<i>18.02</i>	<i>33.54</i>	<i>1017.6</i>
<i>S.D.</i>	<i>3.10</i>	<i>0.47</i>	<i>0.64</i>	<i>2.44</i>	<i>1.36</i>	<i>0.58</i>	<i>0.82</i>	<i>102.64</i>

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
2201	2.2	7.86	15	44.1	56.1	19.1	34	1322
2202	4.3	8.06	14.3	45.8	56.8	17.7	31.2	1311
2203	5.9	7.65	13.9	40.3	52.7	18.2	34.5	1078
2204	6.2	7.69	14.3	42.5	55.3	18.6	33.6	1353
2205	9.1	7.76	14.5	42.3	54.5	18.7	34.3	1066
<i>Average</i>	<i>5.54</i>	<i>7.80</i>	<i>14.40</i>	<i>43.00</i>	<i>55.08</i>	<i>18.46</i>	<i>33.52</i>	<i>1226.00</i>
<i>S.D.</i>	<i>2.55</i>	<i>0.16</i>	<i>0.40</i>	<i>2.07</i>	<i>1.58</i>	<i>0.53</i>	<i>1.34</i>	<i>141.49</i>

No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
2301	4.6	8.12	15.2	47	57.9	18.7	32.3	1063
2302	4.8	7.62	14.3	41.8	54.9	18.8	34.2	1087
2303	2.9	8.58	14.6	44.5	51.9	17	32.8	1173
2304	4.3	8.42	15.4	45	53.4	18.3	34.2	1182
2305	5.1	7.81	14.4	43	55.1	18.4	33.5	1116
<i>Average</i>	<i>4.34</i>	<i>8.11</i>	<i>14.78</i>	<i>44.26</i>	<i>54.64</i>	<i>18.24</i>	<i>33.40</i>	<i>1124.20</i>
<i>S.D.</i>	<i>0.86</i>	<i>0.40</i>	<i>0.49</i>	<i>1.98</i>	<i>2.23</i>	<i>0.72</i>	<i>0.85</i>	<i>52.25</i>

Appendix 8. Biochemical serum values of male SD rats inhaled Bisphenol A for
8 weeks

No.	TP	BUN	CRTN	T-BIL	GPT	GOT	LDH	ALP	GLU	T-CHO
1001	6.8	15.1	0.8	0.3	49	144	3223	235	157	73
1002	7	16.5	0.8	0.6	68	119	1049	237	155	80
1003	6.5	17.4	0.8	0.3	52	120	1542	260	137	69
1004	7	17.1	0.8	0.2	52	90	535	241	150	67
1005	6.3	16.5	0.7	0.3	55	134	2301	283	133	80
<i>Average</i>	<i>6.72</i>	<i>16.52</i>	<i>0.78</i>	<i>0.34</i>	<i>55.20</i>	<i>121.40</i>	<i>1730.00</i>	<i>251.20</i>	<i>146.40</i>	<i>73.80</i>
<i>S.D</i>	<i>0.31</i>	<i>0.88</i>	<i>0.04</i>	<i>0.15</i>	<i>7.46</i>	<i>20.39</i>	<i>1058.56</i>	<i>20.35</i>	<i>10.81</i>	<i>6.06</i>

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
1101	6.9	17.7	0.8	0.3	47	117	1613	319	140	83
1102	6.7	14	0.8	0.3	47	147	2879	367	135	77
1103	6.4	14.4	0.8	0.2	56	128	1991	278	141	47
1104	6.6	14.6	0.8	0.2	42	107	1450	204	145	79
1105	6.7	18.2	0.7	0.3	56	141	1852	361	95	59
<i>Average</i>	<i>6.66</i>	<i>15.78</i>	<i>0.78</i>	<i>0.26</i>	<i>49.60</i>	<i>128.00</i>	<i>1957.00</i>	<i>305.80</i>	<i>131.20</i>	<i>69.00</i>
<i>S.D</i>	<i>0.18</i>	<i>2.00</i>	<i>0.04</i>	<i>0.05</i>	<i>6.19</i>	<i>16.52</i>	<i>556.25</i>	<i>67.27</i>	<i>20.55</i>	<i>15.36</i>

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
1201	7	19.5	0.9	0.3	48	134	2656	263	137	78
1202	6.6	14.2	0.8	0.3	47	147	2628	239	128	83
1203	6.5	16.3	0.8	0.2	48	152	1639	287	144	66
1204	6.8	13.8	0.8	0.3	57	126	1722	346	135	69
1205	6.7	16.1	0.7	0.4	44	132	2429	298	122	64
<i>Average</i>	<i>6.72</i>	<i>15.98</i>	<i>0.80</i>	<i>0.30</i>	<i>48.80</i>	<i>138.20</i>	<i>2214.80</i>	<i>286.60</i>	<i>133.20</i>	<i>72.00</i>
<i>S.D</i>	<i>0.19</i>	<i>2.26</i>	<i>0.07</i>	<i>0.07</i>	<i>4.87</i>	<i>10.87</i>	<i>496.40</i>	<i>40.25</i>	<i>8.47</i>	<i>8.15</i>

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
1301	7	17.2	0.8	0.3	46	120	2256	175	149	93
1302	7.6	18	0.8	0.4	56	92	725	400	131	85
1303	6.8	16.1	0.8	0.3	46	158	2727	291	117	76
1304	7.6	12.4	0.7	0.3	58	132	1164	371	88	81
1305	6.4	20.2	0.8	0.3	47	142	2615	221	139	73
<i>Average</i>	<i>7.08</i>	<i>16.78</i>	<i>0.78</i>	<i>0.32</i>	<i>50.60</i>	<i>128.80</i>	<i>1897.40</i>	<i>291.60</i>	<i>124.80</i>	<i>81.60</i>
<i>S.D</i>	<i>0.52</i>	<i>2.87</i>	<i>0.04</i>	<i>0.04</i>	<i>5.90</i>	<i>24.84</i>	<i>900.58</i>	<i>95.70</i>	<i>23.67</i>	<i>7.86</i>

Appendix 9. Biochemical serum values of female SD rats inhaled Bisphenol A
for 8 weeks

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
2001	7.2	15	0.8	0.3	36	139	2890	205	96	129
2002	7.8	19.2	0.8	0.4	33	95	1511	108	96	116
2003	7.3	17	0.7	0.4	34	132	2779	198	105	95
2004	7.7	22.8	0.8	0.4	40	128	1993	103	106	89
2005	7.3	18.6	0.8	0.3	38	126	2197	133	118	76
<i>Average</i>	<i>7.46</i>	<i>18.52</i>	<i>0.78</i>	<i>0.36</i>	<i>36.20</i>	<i>124.00</i>	<i>2274.00</i>	<i>149.40</i>	<i>104.20</i>	<i>101.00</i>
<i>S.D</i>	<i>0.27</i>	<i>2.89</i>	<i>0.04</i>	<i>0.05</i>	<i>2.86</i>	<i>16.96</i>	<i>570.43</i>	<i>48.96</i>	<i>9.07</i>	<i>21.30</i>

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
2101	7.9	15	0.8	0.4	40	132	3037	118	114	69
2102	7.7	15.9	0.7	0.5	39	113	1387	150	69	75
2103	6.7	16.3	0.7	0.3	44	118	1605	198	95	81
2104	7.7	16	0.8	0.3	32	99	1612	99	105	83
2105	7.1	17.2	0.8	0.3	41	106	1346	158	138	55
<i>Average</i>	<i>7.42</i>	<i>16.08</i>	<i>0.76</i>	<i>0.36</i>	<i>39.20</i>	<i>113.60</i>	<i>1797.40</i>	<i>144.60</i>	<i>104.20</i>	<i>72.60</i>
<i>S.D</i>	<i>0.50</i>	<i>0.79</i>	<i>0.05</i>	<i>0.09</i>	<i>4.44</i>	<i>12.54</i>	<i>703.60</i>	<i>38.23</i>	<i>25.31</i>	<i>11.26</i>

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
2201	7.5	16.5	0.8	0.5	39	120	1958	134	82	100
2202	7.5	20.4	0.8	0.3	31	119	1901	218	83	60
2203	7.7	29.2	0.8	0.4	47	113	1581	185	76	82
2204	7.7	18.6	0.7	0.4	28	100	1375	132	68	85
2205	7.5	19.8	0.8	0.3	36	111	924	109	138	100
<i>Average</i>	<i>7.58</i>	<i>20.90</i>	<i>0.78</i>	<i>0.38</i>	<i>36.20</i>	<i>112.60</i>	<i>1547.80</i>	<i>155.60</i>	<i>89.40</i>	<i>85.40</i>
<i>S.D</i>	<i>0.11</i>	<i>4.87</i>	<i>0.04</i>	<i>0.08</i>	<i>7.40</i>	<i>8.02</i>	<i>422.23</i>	<i>44.59</i>	<i>27.82</i>	<i>16.46</i>

No.	TP	BUN	Creatinine	T-Bilirubin	GPT	GOT	LDH	ALP	Glucose	T-Cholesterol
2301	7.8	17.2	0.7	0.4	40	139	2867	201	123	47
2302	8.1	17.9	0.8	0.4	53	139	2224	220	83	57
2303	7.7	17.9	0.7	0.4	30	97	2055	159	96	60
2304	7.5	15.7	0.7	0.5	45	140	1956	213	93	91
2305	8.1	25.2	0.8	0.3	35	86	1206	129	113	63
<i>Average</i>	<i>7.84</i>	<i>18.78</i>	<i>0.74</i>	<i>0.40</i>	<i>40.60</i>	<i>120.20</i>	<i>2061.60</i>	<i>184.40</i>	<i>101.60</i>	<i>63.60</i>
<i>S.D</i>	<i>0.26</i>	<i>3.70</i>	<i>0.05</i>	<i>0.07</i>	<i>8.91</i>	<i>26.49</i>	<i>595.46</i>	<i>38.97</i>	<i>16.12</i>	<i>16.46</i>

본 연구보고서에 기재된 내용은 연구책임자의
개인적 견해이며, 우리 공단의 공식견해가 아
님을 알려드립니다.

한국산업안전공단 이사장

내분비계장애물질의 독성평가연구

-Bisphenol A 분진 독성평가-

(연구원 2001 - 86 - 409)

발 행 일 : 2001년 12월 31일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 정 호 근

연구책임자 : 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터 기술직 3급 정용현

발 행 처 : 한국산업안전공단 산업안전보건연구원

주 소 : 인천광역시 부평구 구산동 34-4

전 화 : (032) 5100 - 842

F A X : (032) 5180 - 867
