



# 合成樹脂容器包装의 安全性

生物學的 試驗과 有機錫安定劑의 作用에 對하여

大森義仁

日本國立衛生試驗所 藥理部

앞에서도 일부 말한 바 있지만, 각종 「플라스틱」 첨가제의 안정성은 그 毒性으로부터 간접적으로 類推하려면 어떠한 생물학적 방법이 쓰이고 있는가 하는 점에 대해 논술하여 보자.

완전 「플라스틱」의 경우는 醫療用製品的의 경우와 마찬가지로 약 1mm 폭과 약 1cm 길이의 細片으로 하여 토끼의 1側部の 旁背筋肉에 移植하고 1주일 후에 反對側部の 無反應細片을 이식한 對照部位와 비교하여 마찬가지로 局所의 壞死나 充出血을 認知치 못한 것을 확인하는 방법, 각종 抽出用溶媒에 의하여 제조조건하에 「플라스틱」片에서 抽出을 하여 얻은 抽出物의 赤血球溶血작용이나 쥐의 정맥내 또는 腹腔內에 혹은 토끼의 皮下에 주사한 경우 5~7

日間に 급성중독증상의 發현, 死亡의 發현, 혹은 局所刺戟이 없다는 것을 확인하는 방법등에 의거하는 외에 雞胚細胞, 사람羊膜세포의 組織培養基中에서 細片과 접촉시킨 경우에도 세포의 성장 저해나 사망용해를 촉진 아니하는 것을 확인하는 방법등이 쓰이고 있다. 이와같은 방법의 일부는 첨가제 그것에도 적용되어 있지만 나아가서 이들 첨가제의 食物移行이라는 사실에서 장기적용에 인하여 生체가 입는 장애의 유무를 검색하기 위한 첨가제의 반복투여에 인한 아급성 혹은 만성독성시험에 의하여 일회에 대량 生체에 침입 되었을 경우의 독성(급성독성)과는 별개의 害작용을 관찰하는 것이 중요하다

영국의 「플라스틱」연맹에서는 發癌시험등의 長期에 걸치는 것을 例外로하고 일반적 독성시험에는 3~4개월에 판정하는 방법을 채용하고 90日간의 經口투여실험시의 독성을 발현치 않아하는 최대耐量(mg/kg)을 기준으로하여 독성계수를 구하여 이 數値가 1,000 이상의 것은 거의 문제로는 되지 않는 것으로 분류하고 있다. ̀가도몹、화합물등은  $T = 2 \text{ mg/km}$ 으로 독성이 극히 강한 것으로서 분류되며 일반 ̀스테아리산알미늄、에서는  $T=1,000 \text{ mg/kg}$ 이라는 數値가 얻어지고 있다.

또한 FDA 를 위시하여 세계 각국에서는 동물용 飼料에다 被檢첨가제의 각종농도를 함유하는 것을 만들고, ̀랏트、등에서는 2개년이상에 걸쳐서 成飼育試驗을 한 끝에 檢体の 無作用최대량 MTD 을 결정하여 각종시험동물의 MTD 의 최소의 것을 기준으로하여 안전을 100으로하고 사람의 안전량을 산정한다고하는 방법이 취하여지고 있다. 이 100 배라고하는 안전율의 基礎는 어떤 화학물질의 독성에 대한 사람의 감수성은 가장 예민하게 그 독성에 반응하는 실험동물보다도 10배 높다는 것과 또한 各人사이에는 그 전강상태나 식생활양식, 체중이나 화학물질의 生体間운명등에 약 10배차이가 고려된다 고하는 假定에 의하여 구하여진 것이며 일반적인 식품첨가물의 안전성평가에 있어서 많은 전문가에게 오래전부터 채용되고 있는 계수이다.

**화학물질 (플라스틱첨가제)의 투여방법은** 醫藥品의 시험등의 경우와같은 胃「존데」를 쓰는 강제투여법을 취하지않고 식사와함께 섭취시키는 방법을 취하는 일이 많아서 만약 被檢物質에 가장 감수성이 높다고 생각되는 동물에서 MTD 가 100 ppm(100 mg/kg으로도 좋다) 라고하면 사람의 推定 섭취량은 식품중에 1 ppm (1 mg/km)이하가 아니면 안된다고 생각할 것이다.

美國의 John P. Trawley 박사는 143 종에 걸친 화학물질의 MTD 를 2개년이상에 걸쳐 실험적 만성독성시험의 결과에서 구한바, 이 値가 10 ppm 미만의 화합물 11종은 어느것이나 살충제와 重金屬化合物이고 100 ppm 이하의 수는 24종이며 이 중 에서 23種은 마찬가지로 殺虫劑와 重金屬化合物이

지되어 있음을 인정하고 독성의 未知化合物을 任意로 抽出하여도 그 만성 독성의 MTD 가 10 ppm 이하로 판정되는 가능성은 檢体の 약 10%가량이 된다고 생각하고 있다.

또한 동시에 살충제와 重金屬을 除하면 식품의 용기포장에 사용되는 화합물은 10 ppm 이상의 식사중의 濃度로서 그독성이 문제가 되는 일은 없으며 換言하면 사람의 식사중에 근소한 0.1 ppm 정도밖에 移行치않는 용기포장중의 성분은 그것이 특정물질 (살충제나 금속화합물)이 아닌이상 일반적으로 안전하다고 인정하여 지장없다는 전제를 논술하고 있다.

이와같은 보고나 諸전문가의 견해로 보아도 「플라스틱」용기포장의 제조工程에서 이용이 많은 金屬石鹼類나 有機錫化合物 독성은 경시할 수 없다는 것이 분명 할것이다.

더욱이 可塑劑의 대량을 쓰는 PVC 제품에서는 식품중에서의 可塑劑의 移行도 他제품에 비하여 커서 그에따라 안정제중의 금속의 移行도 크게 될 것이 생각되므로 독성의 발현가능성도 크게 될 것이다.

PVC 方面에서 가장 우량한 안정제의 하나인 有機錫이 외국에서는 一部醫療用具 등에 사용되고 있는 정도이지만 日本에서는 아직도 상당히 널리 사용되고 있는 경향이 보이므로 여기에서 좀더 상세하게 설명하기로 한다.

有機錫化合物은 PVC 의 안정제로서는 대단히 유효하지만 「부틸스타논산」이나 「부틸티오스타논산」이 서독이나 EEC에서 0.5% 이하의 첨가라는 조건부로 사용이 인정되어 있는 외 「치오쿠칠」錫誘導體의 諸種독성의 약한 이점을 사서 미국, 서독, 이태리, EEC 및 화란 등에서 일부제한을 가하여 식품용기포장으로의 사용에 인정되어 있다. 그러나 가장 繁用되어 있는 有機錫化合物은 「디부칠」錫계통이며 後述하는 바와 같이 그의 독성은 강하고 또한 특이한 胆道上皮에 대한 장애를 일으키는 사실등에

서 보아 식품위생면에서 포장이나 용기로의 사용은 삼가하여야 할 일로 생각되는 바이다.

有機錫 특히 「아루킬」錫化合物의 중독학적 識見 으로서는 1950년대의 후반부터 Barnes나 Stoner 등 영국의 연구자가 많은 업적을 報告하고 있다.

「모노알루킬」錫은 「디알루킬」화합물 및 「트리알루킬」화합물에 비하여 독성은 약하고 mono-ethyl, trichloride를 쥐의 腹腔內注射한 경우의 致死量은 200mg/kg이며, diethyltin dicloride의 15mg/kg이나 triethyltin의 5.7mg에 비하여 그의 급성독성은 약간 약하다.

또한 「디알킬」系는 해독제인 「지멜카프로-루」(BAL)에 반응하여 실험동물의 延命효과가 보이거나 「트리알킬」화합물에서는 (BAL)에 의한 解毒拮抗効果는 觀察되지 않으며, 兩者간에 差가 보인다.

일방 널리 쓰이고 있는 「디알킬」化合物의 「알킬」基의 相違와 毒性과의 관계에 대하여 고찰하여 보면 致死量에서 보는 限에서는 「디옥질」錫계통의 化合物이 「디·에칠」 또는 「디부칠」系의 것보다도 독성이 약하다고 생각된다. (表1)에서 보는바와 같이 「디옥질」錫을 除하고는 그 致死量은 經口 또는 腹腔內投與에 의하여 「랏트」体重 1kg 당 대략 100mg 이하이다. 영국에서도 「디옥질」系의 毒性계수(T)는 50, 「디부칠」系에서는 T = 2로서 兩者의 독성에 一應差를 부치고 있다.

表 1. 「랏트」에 대한 「디·알킬」錫化合物의 급성독성

化合物名	投與經路	致死量(mg/kg)
Diethyltin dichloride	PO	50~100
Diethyltin iodide	IP	15
Dibutyltin dichloride	PO	100
Dibutyltin dilaurate	PO	100
Diocetyl tin dilaurate	PO	76,000

表 2. 各種 「디·알킬」錫化合物에 의한 「랏트」經口投與時의 障害

「알킬」類	投與量 (mg/kg)		
	40	80	160
methyl			- 전신 쇠약으로 全例 4月 후 사망
ethyl		1例死亡肺血	同上
propyl			1例肺血 1例輕度の胆管障害
butyl	1例에 胆管障害		1例만사망
pentyl	체중감소		사망 전신 쇠약 강하고 체중감소 胆管障害강함
hexyl			체중감소
octyl			거의 異常無

「알킬」基의 길이와의 관계에서 볼 수 있을 것이다. 이와같은 각 「알킬」基의 크기와 全身기능의 억제효과나 胆管의 障害發現과의 관계는 經皮나 靜脈內注射도 이 經口投與 실험과 같다는 傾向을 보이고 있다.

即 「메칠」錫에서는 80mg/kg 이하에서는 영향없고 160mg/kg에서 1例가 사망하고 있으나 특히 폐의 鬱血이나 胆管의 異常은 볼 수 없으며 「옥질錫」에서는 더욱 급성독성이 약하다고 고찰된다. 그러나 「부칠」錫에서는 40mg/kg로 벌써 사망例가 보이며 비교적 강한 胆管, 간장의 장애가 認知되고 用量的 증대와 더불어 變化와 전신쇠약이 강하게 되어있으며 이와같은 변화는 「부칠」基를 중심으로한 전후가 강하고, 탄소數의 증감이 크게됨에 따라서 減弱하고 있다. 이 담관의 장애는 「쥐」나 「랏트」들과 같이 輸담관과 肝管이 공통적으로 되어 있는 동물에만 발현하고 토끼에서는 발현않으며 또한 「물뚝트」에 대하여는 독성발현이 더욱 적다. 발견部位는 小腸으로의 開口部에 가까운 담관下部로서 「디·부칠錫鹽」의 강한 局所刺激작용과 한번 흡수된 물질의 胆汁중으로의 排泄에 의하여 그 部位가 침해되는 것이라 생각되어 진다. 局所의 변화도 上皮

의 炎症性的 病變으로 시초가 되며 담관폐쇄가 중증 보임으로 이와같은 경우에는 담즙자체의 독성도 가하여지는 것이라고 생각이 된다.

0 局所刺戟작용이 강한 것은 「디·부질」錫 화합물을 「랏트」에게 經皮投与 (80mg/kg 式 5 일간 투여) 한 때에 생기는 표피의 염증, 壞死나 痂皮형성에게서도 용이하게 상상할 수 있는 바이며 또한 어느경로로부터 투여하여도 「부질」錫을 중심으로 「푸로필」錫, 「벤질」錫에서도 「랏트」의 담낭장해를 發現하는 것이 확인되어 있다.

또한 10% 「올리브」油溶液으로서 「디·부질」錫 「디크로라이드」를 点眼할 때에는 수시간내에 결막, 각막의 강한 刺戟과 조직의 혼탁, 剝離가 나타나며 이후 점차 회복으로 향하지만 충혈과 각막의 혼탁은 약 일주일간에 繼續한다는 知見도 얻어지고 있으며 이 화합물의 생체세포에 대한 刺戟작용이 극히 강한 것이라는 것을 입증하고 있다.

「디·부질」錫 화합물에 의한 色性중독기에는 上記와 같은 제장기 조직외에 副腎의 비대와 「리포이드」의 消失, 骨髓의 억제에 따른 적혈구의 감소, 脾臟의 淋巴臟胞의 萎縮이나 감상선 「코로이드」의 감소 때로는 그의 증가등의 변화도 발현한다.

식품위생학적으로 가장 문제가 되는 만성중독성의 생체의 입는 장애로서는 「랏트」나 토끼를 쓴 보고에서 약간의 知見이 얻어지고 있으나 Barnes 들은 「랏트」의 飼料중에 「디·부질」錫 「디쿠로라이드」를 여러가지 농도에 혼합하여 6個月에 걸쳐 飼育을 하였다. 그 때의 체중과 사료섭취에 미치는 영향은 표 3에 표시한 바와같이 20ppm 농도에서는 전혀 영향이 보이지 않으며 50ppm 이 될 때에는 체중증가의 억제와 사료섭취량의 감소가 나타나며 실험 終了時에 담관점막의 肥厚와 낭의 擴張을 수반하는 담관상피세포의 변성과 취장의 섬유화가 보이며 더욱 高用量으로 되는 경우에는 이들 영향도 크게 되어서 사망하는 例도 보이나 대략 4 주이상 생존하는 경우에는 其後 斃死 아니한다는 결과가 얻어지고 있다. 低用量群에서도 6 개월마다 검사한바로서는 약간의 胆道장해가 보여지고는 있지만 이와같은 변화는 다시 장기 飼育을 한 경우에도 혹은 檢

체투여를 끝이고 통상의 사료에로 되돌아서 잠시 사육한 경우이라도 다시 악화 혹은 진행한다고 하는 경향은 보여지고 있지 아니하다.

表 3. 「디·부질」錫 지쿠로라이드의 長期적용의 「랏트」의 체중과 飼料섭취에 미치는 영향.

飼料中濃度 (ppm)	체중증가율 (g)	사료섭취량 (g)
0	159±9.7	723
20	141±22.7	712
50	129±23.5	569
75	112±45.5	554
100	93±10.4	513

※ 거의 동일조건하에서 반복한 경우의 성적.

또한 토끼를 사용한 실험에서는 「디·부질」錫 「지쿠로라이드」를 0.005ml/kg 式 12 주간에 걸쳐 經皮; 經口의으로 투여한 바 사료섭취량의 감소, 체중증가의 억제, 탈모와 백혈구 감소 및 低色素性 빈혈등이 認知되고 있다.

日本에서는 극히 광범위하게 이용되는 경향에 있는 錫系안정제의 식품容器포장 재료로서의 이용에는 여러가지 문제가 남아 있음은 上述의 諸知見에서 명백하지만 「랏트」나 「마우스」에 나타난 담낭에 대한 특이적인 病變은 種差가 보이며 토끼에서는 証明되어 있지않고 물론 사람에게서 生起한다는 증거는 없지만 「디·부질」錫 화합물의 독성은 고차적인 것이라고 평가하여야 할 것이다. 물론 「카도뎀」이나 錫 화합물의 안정성과의 비교에서는 약간 우량하다고 생각하는 面도 있으나 「칼슘」이나 아연계의 안정제에 비한다면 월선 열등함으로 「옥칠」錫의 사용가능성이 남을 정도일 것이다.

— 끝 —