

## TERATOLOGICAL EVALUATION OF AZINPHOS-METHYL IN RAT FETUSES

Cho Myung-Haing, Lee Chang-Eop, Lee Yong-Soon  
College of Veterinary Medicine, Seoul National University

**ABSTRACT:** This study was carried out to investigate the teratological potential of azinphos-methyl in the rat fetuses and to establish the nature of the effects on organogenesis and intrauterine development. The Sprague-Dawley female rats (180-210g) without previous litter were used in this study. Azinphos-methyl dosages of 0.094mg/kg, 0.4mg/kg, 1.5mg/kg were selected based on the acute intragastric LD<sub>50</sub> of 15mg/kg in the rat. Azinphos-methyl in water (Treatment Group), non-treatment control (Negative Control), water control (Sham Control), were administered by oral route and aqueous solution of acetyl salicylic acid (Positive Control) was administered by gavage at a rate of 10 ml/kg of body weight from day 6 through 15.

The results obtained were summarized as follows.

1. Decreased body weight of dams was observed in animals treated with aspirin and azinphos-methyl 1.5 mg/kg from day 7 through 14. ( $P < 0.01$ )
2. There was an apparent decrement in the absolute liver weight in the azinphos-methyl 1.5 mg/kg treated group ( $P < 0.05$ ). However, the absolute and relative kidney weight in aspirin group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) and the absolute and relative ovary weight in aspirin, azinphos-methyl treatment groups ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) were increased.
3. Decreased protein contents of dam's liver was observed in the aspirin and high dose azinphos-methyl treated group of animals ( $P < 0.01$ ).
4. The number of male-female ratio per dam increased in azinphos-methyl 1.5 mg/kg group but there was an apparent decrement in the body weight of fetuses in aspirin and high dose azinphos-methyl group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Total immature and resorbed fetuses were increased in aspirin group and the number of dead fetuses were also increased in azinphos-methyl 1.5mg/kg treated group of animals. ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ).
5. In soft tissue defects, diaphragmatic hernia in diaphragm, anophthalmia, enlarged olfactory bulb, hydrocephalus,

*absence of third and lateral ventricle in skull, hydronephrosis in kidney, atrophy of left ventricle wall, enlarged apex in heart were observed. Especially, defects of diaphragm, heart and eye ball showed peak incidences in the high dose azinphos-methyl and aspirin group. ( $P < 0.01$ ).*

6. *Variations in the ossification patterns of skull, sternbrae, tail, forelimbs and hindlimbs showed peak incidences in the aspirin and high dose azinphos-methyl group. ( $P < 0.01$ ).*

7. *In the developmental indices of offspring, the mortality of aspirin and azinphos-methyl 1.5mg/kg treated group was higher than that of negative control. And, there was an apparent decrement in the body weight of fetuses ( $P < 0.01$ ) and considerable differences were obtained in pivoting, development of fur, auditory function, vision, quadrupled muscle development and testes descent in aspirin and azinphos-methyl 1.5mg/kg group. ( $P < 0.01$ ).*

## 서 론

1940년대 합성유기 염소제인 DDT가 살충제로 사용된 이래 유기인제 등 각종 농약의 사용량은 해마다 증가하는 추세에 있다. 세계적으로 매년 약 1억톤의 유기인제 살충제가 생산되고 있고 (Fedalei와 Nardone, 1973), 국내에서도 살충제 계통의 농약으로는 유기인제가 대부분을 차지하고 있으며, 1985년 현재 약 2,947톤의 원제가 수입되어 약 5,600톤의 농약이 생산되고 있다고 한다(농약공업협회, 1986).

이와같은 농약사용은 농산물 증산에는 유익하지만, 이들에 대한 환경오염은 심각하여 생태계의 평형을 파괴시키고, 사람이나 가축의 공중보건상에 많은 문제점들을 야기시키고 있다.

일본의 경우, 1953년에서 1963년 사이에 사람에서 19,436건의 유기인제 중독사고가 발생했다고 하며(Namba, 1971), 1966년 미국 캘리포니아주에서 실시한 조사에 의하면, 농업 종사자 1,000명중 8.5명이 농약에 대한 질병을 앓고 있는데 이는 다른 산업에서의 비율인 1,000명당 2.6명에 비해 3배 이상 높은 실정이다. 또한, 농업종사자에 대한 농약에 의한 질병 727종중 32%가 유기인제 살충제에 기인된 것으로 보고되고 있다(California Department of Public Health, 1969). 국내에서는 아직 정확한 통계숫자가 밝혀지지 않고 있으나 상당수의 중독사례가 있을 것으로 사료된다. 그러므로 유기인제 농약이 국민보건에 미치는 영향은 간과할 수 없는 실정이다.

유기인제 농약의 하나인 azinphos-methyl[0,0-dimethyl-S-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H-yl)methyl)phosphorothioate,  $C_{10}H_{12}N_3O_3PS_2$ , molecular weight : 317.3, melting point : 73~74°C]은 상품명으로는 Guthion, Cotnion-mthyl, Gusathion, Methyl Guthion 등으로 알려져 있으며, 굴이나 사과밭에 주로 살포하는 살충제로서 국내 판매량은 1985년 현재 55,555kg이라고 한다(농약공업협회, 1986).

Azinphos-methyl은 다른 유기인제와 마찬가지로 cholinesterase의 indirect inhibitor로서 피부로도 잘 흡수되며, 랫트에 경구적으로 투여시  $LD_{50}$ 치는 15 mg/kg이라고 한다(Shaffer와 West, 1960).

Worden 등(1973)에 의하면 랫트에 2년동안 매일 5~10 mg/kg을 경구투여한 바, 성장과 신장기능 및 조혈기능에도 별다른 이상이 없었고 발암성도 발견되지 않았다고 한다. 또한 개에다 하루에 9 mg/kg을 104주 동안 경구투여 하였더니 진전(tremor), 쇠약(weakness), 비정상적

침묵(abnormal quietness), 체중감소(weight loss)를 나타냈다고 하였다.

Kimmerle(1976)은 랫트에 1m<sup>3</sup>당 4.72 mg의 농도로 하루 6시간씩 일주일에 5일간 12주 연속 폭로한 결과 적혈구와 혈장의 cholinesterase가 현저히 감소하였다고 보고하였다.

이밖에 Alam과 Kasitiya(1974) 그리고 Alam 등(1974)은 cultured Chinese hamster cell에 60 ppm 이상의 농도로 노출시킨 결과 체염색체의 이상을 발견하였다고 하였다.

그러나 위에서와 같이 사람이나 가축에 여러가지 경로로 노출될 수 있는 기회가 많은 azinphos-methyl의 다른 독성에 대하여는 비교적 잘 알려져 있으나, 최기형성에 대하여는 상세히 규명되어 있지 못한 실정이다. 따라서 최기형성의 여부를 시험하는데 국제적으로 공인되어 있는 랫트를 사용하여 azinphos-methyl이 랫트 태아에 기형을 유발시키는 지의 여부와 태아의 기관형성 및 자궁내에서의 태아의 정상적인 발육에 미치는 영향을 밝히고자 본 실험을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

생후 4주령된 Sprague-Dawley종 암컷 300마리, 수컷 100마리를 서울대학교 실험동물 사육장에서 분양받아 암수가 성성숙에 도달하는 시기인 9주령까지 사육하였다.

실험개시전의 기간동안은 암수를 나누어 랫트용 사육상자(polycarbonate, 26×42×18 cm) 1개에 3마리씩 수용·사육하였으며, 실험개시 후에는 1개의 사육상자에 2마리씩 수용·사육하였다.

사육 및 실험기간 동안의 사육실 환경은 온도 25±3°C, 습도 75±10% 범위였고, photoperiodic cycle은 12시간(점등: 오전 7시, 소등: 오후 7시)의 비율로 인공조명을 사용했으며, 사료(실험동물용 사료, 삼양사)와 물(수도물)은 자유 급여시켰다. 그리고 사육상자의 바닥에는 통상적인 깔짚을 사용하였다.

성주기의 조절: 암컷 랫트의 성주기를 동기화시키기 위해서, 전체의 개체에는 체중에 관계없이 PMSG(삼공장기주식회사, 일본)와 HCG(삼공장기주식회사, 일본)을 각각 10 IU씩 50시간 간격으로 경부예다 피하주사 했으며, HCG의 주사후 즉시 암수 2:1의 비율로 동일 사육상자내에 수용시켜, 다음날 오전 9시에 vaginal smear를 실시하여 정자나 plug가 확인된 개체를 임신 0일로 하였으며, 정자나 plug가 확인되지 않은 개체에 대하여는 교미가 일어나지 않은 것으로 판정하여 실험군에서 제외시켰다.

실험동물의 배치: 실험동물의 배치는 한군당 30마리씩 negative control, sham control, positive control의 3개 대조군과 3개의 처치군으로 나누었으며, 배치되어지는 동물의 조건이 동일하게 하기 위하여 무작위로 동물을 선발하되, 군간의 체중분포를 유사하게 하였다.

약물투여: 투여기간은 전 군 모두 임신 6~15일 동안에 투여하되, sham control군에는 투여시 스트레스에 의한 기형효과를 보기 위해 수도물을 zonde로 경구투여 하였으며, positive control군에는 이미 기형효과가 있는 것으로 알려진 acetic salicylic acid 250 mg/kg을 음수에 녹여 투여했고, 처치군에는 azinphos-methyl원제(technical material)를 수도물에 녹여 3단계의 용량(0.094 mg/kg/day, 0.4 mg/kg/day, 1.5 mg/kg/day)을 zonde로 경구투여하였으며, negative control군에는 아무런 처치도 가하지 않았다.

### 2. 모체의 체중 및 장기중량

전체의 실험동물은 실험개시일에 체중을 측정하였으며, 또한 실험기간 중에는 임신 6, 15, 20일에 체중을 측정하였다. 임신 20일째에 처치군 및 대조군의 전체 랫트중 2/3를 sodium pentobarbital(Pitman-Moore, Inc.) 5.0 mg/100g of body weight씩 복강내 주사하여 마취시킨 후, 복부를 절개하여 간장, 신장, 비장, 난소 및 태반의 병변 여부를 육안적으로 관찰하고

중량을 측정하였으며, 장기 중량은 체중과의 상대적 중량비로 계산하여 백분율(g%)로 표시하였다. 한편, 제왕절개시에 비임신 랫트는 본 실험에서 제외시켰다.

### 3. 모체의 난소 및 태자

마취된 모체의 복벽을 절개한 후, 자궁의 배면 정중부를 종축방향으로 잘라서 태자 및 자궁내벽을 노출시켜 착상부위, 착상수, 태자의 임신상태(흡수, 미숙, 폐사 등), 태자의 이상유무를 육안적으로 관찰한 다음, 항문과 외음부의 길이에 의해 암수를 구별하여 체중을 측정하였고, 난소에서의 황체수는 입체현미경 (American Optical)을 이용하여 관찰하였다.

### 4. 태자의 장기 기형

장기의 기형을 관찰하기 위해 전체 태자의 반수를 Bouin's solution에 5일간 고정시킨 다음, 검경시에는 70% 알코올에 침적시켜 Barrow's and Wilson's method(1977)를 이용하여 태자의 장기기형 유무를 관찰하였다.

### 5. 태자의 골화지연

태자의 내장을 제거하고 피부를 벗긴 다음 alcian blue-alizarin red S 염색법(Paul's method, 1977)으로 태자의 골격을 염색하여 25% 글리세린용액에 침적시켜 입체현미경하에서 두개골, 흉골, 늑골, 척추, 미추, 중수골, 중족골 그리고 전·후지의 지골에 대해 골화지연의 유무를 관찰하였다.

### 6. 모체간장의 단백질 정량

모체장기중 효소대사와 밀접한 연관이 있는 간장의 단백질량과 기형발생과의 관계를 규명하기 위해 간장의 단백질을 Lowry method(1951)를 이용하여 정량하였다.

### 7. 자연분만시킨 태자의 관찰

나머지 1/3의 임신모체를 자연분만시켜 출산 24시간내에 살아있는 태자의 수를 확인하였으며, 24시간 경과후의 체중, live birth index (L. B. I.)를 측정하였고, 출산후 4, 7, 14, 21, 25일에 각각 체중과 viability indices (V. I.)를 측정하여 산자수와 폐사율을 검사하였다.

태자의 여러가지 발육지표를 알아보기 위해 출산 1일에 pinna detachment를 그리고 치아발육, 눈뜨는 시간, 머리를 드는 시간, 몸을 가누는 시기등을 관찰 기록하였다. 또 암컷의 경우는 질개구시간, 수컷의 경우는 고환하강시간을 관찰하여 태자의 성성숙의 지표로 삼았다. 청각능력의 검사는 날카로운 금속성소리를 내어 고개를 돌리거나 움찔하는 것을 positive, 그렇지 않은 것을 negative로 판정하였다. 다음 시력의 검사는 태자를 암실에 놓은 다음 밝은 빛을 비추어 동공반사가 있거나 고개를 돌리는 것을 positive, 그렇지 않은 것을 negative로 판정하였다. 근육 발달정도의 검사는 태자를 wire-mesh platform에 올려놓고 180° 돌려 15초동안 사지가 platform에 평행하게 매달려 있는 것을 positive, 그렇지 않은 것을 negative로 판정하였다.

### 8. 자료의 통계적 처리

non-paired t-test를 실시하여 각각의 항목에 대해 공히 95% ( $p < 0.05$ ), 99% ( $p < 0.01$ )의 수준에서 유의성을 검정하였다.

## 결 과

### 1. 모체의 체중 및 장기중량의 변화

체중증가 : 체중은 Table 1에서와 같이 임신 7~14일의 aspirin 투여군( $8.23 \pm 3.22$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군( $12.85 \pm 5.98$ )에서의 체중증가율이 negative control군( $19.70 \pm 4.49$ )보다 고도의 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소되었으나, 나머지군에서는 별다른 차이가 없었다.

비장 : 비장에 대한 절대, 상대적 무게비는 Table 2에서와 같으며 negative control군에 대한 유의성( $p < 0.05$ )은 전 군 모두 인정되지 않았다.

간장 : 간장의 무게변화는 Table 2에서와 같이 절대적 무게비는 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군( $11.006 \pm 0.463$ )에서 negative control군( $12.542 \pm 0.520$ )에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었을 뿐 나머지 군에서는 유의성이 인정되지 않았고, 상대 무게비 역시 전 군에서 유의성( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다.

신장 : 신장의 무게변화 역시 Table 2에서 보는 바와 같이 aspirin 투여군에서만 절대( $1.875 \pm 0.039$ ), 상대적 무게비( $0.722 \pm 0.019$ )가 negative control군( $1.626 \pm 0.038$ ,  $0.563 \pm 0.012$ )에 비해 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다.

태반 : 태반의 절대, 상대적 무게비는 Table 2에서와 같으며, 모든 군에서 유의성( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다.

난소 : 난소의 무게변화 역시 Table 2에서와 같으며, 절대적 무게비는 좌측난소가 aspirin 투여군( $0.099 \pm 0.009$ )이 negative control군( $0.062 \pm 0.017$ )에 비해 고도의 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으며, azinphos-methyl 0.4( $0.115 \pm 0.023$ ), 1.5 mg/kg 투여군( $0.090 \pm 0.009$ )도 각각 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 우측 난소의 절대적 무게비는 aspirin 투여군( $0.094 \pm 0.010$ )에서만 negative control군( $0.062 \pm 0.009$ )에 비해 현저히 증가하였으며( $p < 0.05$ ), 다른 군에서는 유의성이 인정되지 않았다. 그리고 좌측난소의 상대적 무게비는 aspirin 투여군( $0.038 \pm 0.009$ )이 negative control군( $0.021 \pm 0.001$ )에 비해 고도의 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으며 전체의 azinphos-methyl 처치군 모두가 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었으며, 우측난소의 상대

**Table 1.** Increased Rate of Body Weight of Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy.

Groups	Period	0-6 <sup>(a)</sup>	7-14 <sup>(b)</sup>	15-20 <sup>(c)</sup>	0-20 <sup>(b)</sup>
Negative Control		$17.59 \pm 4.33$	$19.70 \pm 4.49$	$22.62 \pm 8.82$	$59.42 \pm 8.80$
Sham Control		$18.11 \pm 3.41$	$18.63 \pm 4.10$	$22.69 \pm 9.21$	$61.30 \pm 8.47$
Aspirin 250mg/kg		$21.08 \pm 7.52$	$8.23 \pm 3.22^{**}$	$17.83 \pm 6.45$	$55.12 \pm 11.95$
Azinphos-methyl 0.094mg/kg		$18.46 \pm 5.98$	$19.07 \pm 5.92$	$20.08 \pm 4.94$	$52.56 \pm 17.53$
Azinphos-methyl 0.4mg/kg		$18.06 \pm 5.21$	$19.03 \pm 6.20$	$17.18 \pm 5.31$	$59.46 \pm 11.87$
Azinphos-methyl 1.5mg/kg		$18.83 \pm 6.42$	$12.85 \pm 5.98^{**}$	$15.82 \pm 4.21$	$54.79 \pm 13.66$

(a), (b), (c), (d) : Represent the pregnant days.

\*\* : Significantly different from negative control group ( $p < 0.01$ )

**Table 2.** The Absolute and Relative Organ Weight of Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy

Groups	Liver		Spleen		Kidney		Placenta		Ovary		Mean $\pm$ S.E.	
	A.W. <sup>a</sup>	R.W. <sup>b</sup>	A.W.	R.W.	A.W.	R.W.	A.W.	R.W.	left	right		
Negative	12.542	4.253	1.301	0.459	1.626	0.563	0.646	0.227	0.062	0.021	0.062	0.021
Control	$\pm 0.520$	$\pm 0.297$	$\pm 0.092$	$\pm 0.076$	$\pm 0.038$	$\pm 0.012$	$\pm 0.038$	$\pm 0.017$	$\pm 0.007$	$\pm 0.001$	$\pm 0.009$	$\pm 0.002$
Sham	12.412	4.335	1.261	0.449	1.656	0.570	0.638	0.265	0.082	0.035	0.078	0.046
Control	$\pm 0.414$	$\pm 0.236$	$\pm 0.174$	$\pm 0.098$	$\pm 0.098$	$\pm 0.015$	$\pm 0.015$	$\pm 0.019$	$\pm 0.044$	$\pm 0.011$	$\pm 0.032$	$\pm 0.011$
Aspirin	12.667	4.866	1.456	0.555	1.875*	0.722**	0.652	0.251	0.099**	0.038**	0.094*	0.036**
250mg/kg	$\pm 0.438$	$\pm 0.145$	$\pm 0.168$	$\pm 0.059$	$\pm 0.039$	$\pm 0.019$	$\pm 0.054$	$\pm 0.022$	$\pm 0.009$	$\pm 0.004$	$\pm 0.010$	$\pm 0.004$
Azinphos-methyl	11.609	4.182	1.119	0.414	1.707	0.633	0.620	0.222	0.090	0.036*	0.084	0.036*
0.094mg/kg	$\pm 0.652$	$\pm 0.059$	$\pm 0.096$	$\pm 0.045$	$\pm 0.064$	$\pm 0.050$	$\pm 0.019$	$\pm 0.011$	$\pm 0.016$	$\pm 0.006$	$\pm 0.016$	$\pm 0.006$
Azinphos-methyl	11.206	4.010	1.604	0.579	1.804	0.652	0.749	0.274	0.115*	0.042*	0.082	0.044*
0.4mg/kg	$\pm 0.382$	$\pm 0.097$	$\pm 0.122$	$\pm 0.049$	$\pm 0.145$	$\pm 0.059$	$\pm 0.050$	$\pm 0.024$	$\pm 0.023$	$\pm 0.009$	$\pm 0.027$	$\pm 0.010$
Azinphos-methyl	11.006*	4.064	1.266	0.476	1.549	0.574	0.609	0.228	0.090*	0.040*	0.086	0.032*
1.5mg/kg	$\pm 0.463$	$\pm 0.123$	$\pm 0.079$	$\pm 0.041$	$\pm 0.050$	$\pm 0.021$	$\pm 0.022$	$\pm 0.013$	$\pm 0.009$	$\pm 0.007$	$\pm 0.008$	$\pm 0.004$

a : Absolute Weight (g), b : Relative Weight (g %)

\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.05$ )

\*\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.01$ )

**Table 3.** Occurrence of Abnormalities in Fetuses of Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy

		Mean ± S.E.					
Findings		Negative Control	Sham Control	Aspirin 250mg/kg	Azinphos-methyl 0.094mg/kg	Azinphos-methyl 0.4mg/kg	Azinphos-methyl 1.5mg/kg
No. of Dams		18	19	19	18	18	18
No. of corpora lutea		11.037 ±0.493	11.107 ±0.419	12.571 ±0.656	11.538 ±0.616	11.192 ±0.647	11.814 ±0.710
No. of implantations		10.111 ±0.466	10.178 ±0.437	11.392 ±0.622	10.576 ±0.618	10.269 ±0.724	10.518 ±0.719
Implantation rate(%)		91.888 ±1.056	91.235 ±0.932	89.884 ±1.130	90.256 ±1.974	88.950 ±3.141	87.067 ±2.888
No. of Live Fetuses	male	5.148 ±0.291	5.178 ±0.272	5.250 ±0.503	5.500 ±0.427	5.423 ±0.455	5.888 ±0.556
	female	4.777 ±0.252	4.750 ±0.255	4.142 ±0.465	4.538 ±0.377	4.384 ±0.396	3.592* ±0.378
	total	9.925 ±0.474	9.928 ±0.457	9.392 ±0.899	10.038 ±0.743	9.807 ±0.759	9.481 ±0.763
	sex ratio (male/female)	1.08	1.09	1.26	1.21	1.24	1.64*
Body Weight (g)	male	4.052 ±0.291	4.028 ±0.327	3.035** ±0.812	3.984 ±0.062	3.718* ±0.418	3.438** ±0.476
	female	4.003 ±0.236	3.954 ±0.248	3.341** ±0.643	3.929 ±0.289	3.788* ±0.600	3.342** ±0.612**
	sex ratio (male/female)	1.01	1.02	0.90**	1.01	0.98	1.02
undeveloped embryos and dead fetuses	immatured fetuses	0.074 ±0.051	0.035 ±0.036	0.750* ±0.270	0.115 ±0.115	0.076 ±0.053	0.592 ±0.274
	dead fetuses	0.037 ±0.037	0.035 ±0.036	0.178** ±0.074	0.153 ±0.120	0.076 ±0.053	0.222 ±0.082
	absorbed fetuses	0.148 ±0.116	0.142 ±0.067	1.464** ±0.426	0.230 ±0.115	0.307 ±0.144	0.481 ±0.145
	Implantation trace	—	0.071 ±0.071	—	0.076 ±0.053	0.038 ±0.038	0.111 ±0.082
	mummified embryos	—	—	0.032 ±0.259	0.076 ±0.053	0.076 ±0.053	0.222 ±0.123

\* : Significantly different from negative control group (P<0.05)

\*\* : Significantly different from negative control group (P<0.01)

적 무게비는 aspirin 투여군(0.036±0.004)과 azinphos-methyl 전 처치군에서 negative control 군(0.021±0.002)에 비해 각각 유의성 있게 증가되었다(p<0.01, p<0.05).

## 2. 모체의 난소 및 태자에 대한 고찰

태자의 체중은 Table 3에서와 같이 aspirin 투여군에서는 암수(3.341±0.643, 3.035±0.812) 모두 negative control군(4.003±0.236, 4.052±0.291)에 비해 고도의 유의성(p<0.01) 있게 감소되었으며 azinphos-methyl 0.4 mg/kg(3.788±0.600, 3.718±0.418), 1.5 mg/kg 투여군(3.342±0.612, 3.438±0.476)에도 역시 유의성(p<0.05, p<0.01) 있게 감소되었다.

**Table 4.** Soft Tissue Abnormalities of Fetuses from Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy

Findings Groups	Mean $\pm$ S.E											
	Fetuses examined	hydrone- phrosis	enlargement of nasal cavity	hydro- cephalus	anoph- thalmia	enlargement of olfactory bulb	single ventricle	atrophy of left ventricle wall	diaphrag- matic hernia	hypertrophy of apex ventricle	absence of lateral ventricle	absence of third ventricle
Negative Control	87/18 <sup>a</sup>	8/4 <sup>b</sup> 0.092 $\pm 0.048$	9/4 0.103 $\pm 0.052$	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Sham Control	94/19	9/5 0.096 $\pm 0.043$	8/4 0.085 $\pm 0.045$	1/1 0.011 $\pm 0.011$	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Spirin 250mg/kg	94/19	35/15 <sup>**</sup> 0.372 $\pm 0.096$	37/15 <sup>*</sup> 0.396 $\pm 0.099$	8/7 <sup>*</sup> 0.085 $\pm 0.033$	38/16 <sup>**</sup> 0.404 $\pm 0.101$	13/9 <sup>**</sup> 0.138 $\pm 0.047$	8/5 <sup>*</sup> 0.085 $\pm 0.039$	21/13 <sup>**</sup> 0.223 $\pm 0.064$	41/15 <sup>**</sup> 0.436 $\pm 0.109$	9/6 <sup>*</sup> 0.096 $\pm 0.040$	10/7 <sup>*</sup> 0.096 $\pm 0.037$	12/9 <sup>**</sup> 0.128 $\pm 0.043$
Azinphos- methyl 0.094mg/kg	88/18	9/5 0.102 $\pm 0.049$	7/4 0.080 $\pm 0.045$	1/1 0.011 $\pm 0.011$	4/3 0.046 $\pm 0.028$	- - -	- - -	- - -	5/3 0.057 $\pm 0.034$	- - -	- - -	- - -
Azinphos- methyl 0.4mg/kg	86/18	17/10 0.185 $\pm 0.062$	11/8 0.120 $\pm 0.043$	4/2 0.044 $\pm 0.034$	13/7 <sup>*</sup> 0.141 $\pm 0.057$	9.6 <sup>*</sup> 0.098 $\pm 0.044$	2/1 0.022 $\pm 0.022$	- - -	12/7 <sup>*</sup> 0.130 $\pm 0.052$	- - -	- - -	- - -
Azinphos- methyl 1.5mg/kg	92/18	33/14 <sup>*</sup> 0.359 $\pm 0.097$	32/13 <sup>*</sup> 0.348 $\pm 0.099$	11/8 <sup>*</sup> 0.120 $\pm 0.046$	29/12 <sup>**</sup> 0.315 $\pm 0.090$	15/6 <sup>*</sup> 0.163 $\pm 0.066$	6/4 0.065 $\pm 0.034$	19/10 <sup>**</sup> 0.207 $\pm 0.067$	38/14 <sup>**</sup> 0.413 $\pm 0.107$	11/5 <sup>*</sup> 0.120 $\pm 0.053$	11/4 <sup>*</sup> 0.120 $\pm 0.060$	18/6 <sup>*</sup> 0.196 $\pm 0.085$

a : numerator = number of fetuses, denominator = number of dams

b : numerator = number of fetuses affected

\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.05$ )

\*\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.01$ )



배아의 착상율은 평균 89.9%, 그리고 한 마리의 모체에는 평균 11.54개의 황체를 가진 것으로 나타났다.

생존태자의 수는 Table 3에서와 같이 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 암컷태자의 수 ( $3.592 \pm 0.378$ )가 negative control군 ( $4.777 \pm 0.252$ )에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였으며, 암수의 비율에서는 역시 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.

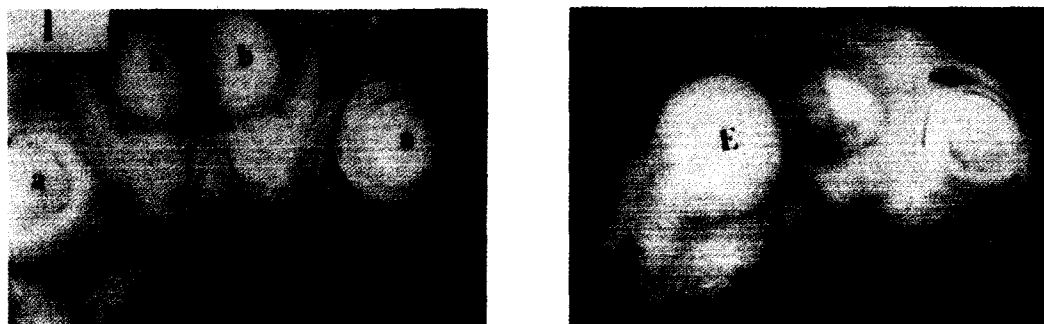
미숙태자의 수, 죽은 태자의 수, 흡수태자의 수에 대한 관찰 결과는 Table 3에서와 같으며, 미숙태자의 수는 aspirin 투여군 ( $0.750 \pm 0.270$ )에서만 negative control군 ( $0.074 \pm 0.051$ )에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다. 죽은 태자의 수는 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.222 \pm 0.082$ )에서만 negative control ( $0.037 \pm 0.037$ )에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다. 그리고, 흡수태자의 수는 aspirin 투여군 ( $1.464 \pm 0.426$ )에서 negative control군 ( $0.148 \pm 0.116$ )에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였고 그 이외의 대조군, 처치군에서는 공히 유의성이 인정되지 않았다.

### 3. 태자의 장기 기형에 대한 관찰

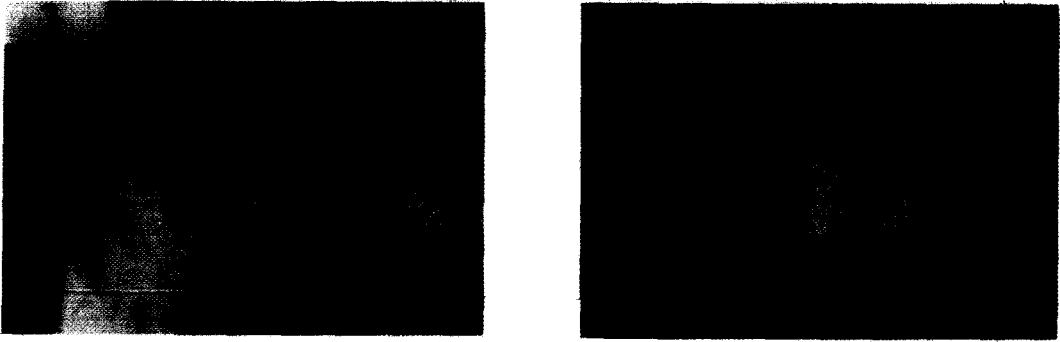
태자의 두부, 신장, 심장, 횡격막 등에서 발현된 기형은 Table 4에서와 같으며 이중에서도 특히 횡격막, 심장 그리고 눈에 대한 기형의 발생율이 가장 높은 것으로 나타났다.

신장: 태자의 신장에서는 신유두의 발생부전과 신우의 확장으로 인한 기형 (Fig. 3)을 관찰할 수 있었으며, 이는 양측성보다는 편측성으로 발생된 예가 많았고, aspirin 투여군 ( $0.372 \pm 0.096$ )이 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.359 \pm 0.097$ )보다 발생율이 높게 나타났으며, negative control군 ( $0.092 \pm 0.048$ )에 비해 모두 유의성 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )이 인정되었다.

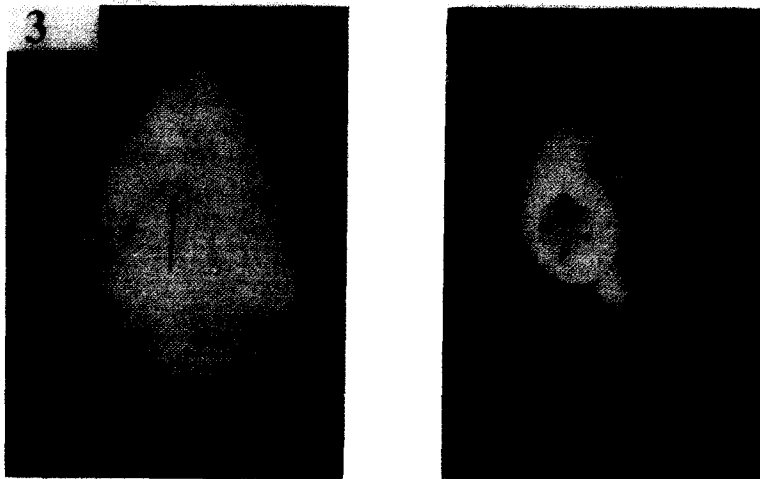
두부: 두부에서는 먼저 비강의 확장 (Fig. 2) 관찰되었으며, aspirin 투여군 ( $0.396 \pm 0.099$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.348 \pm 0.099$ )에서 negative control군 ( $0.103 \pm 0.052$ )에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가했으며, 그 이외의 처치군에서는 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다. 수두뇌의 발생 (Fig. 6)은 역시 aspirin 투여군 ( $0.085 \pm 0.033$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.120 \pm 0.046$ )에서 공히 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었고, 측뇌실 결손 (Fig. 7)과 3뇌실 결손 (Fig. 7)은 aspirin 투여군 ( $0.096 \pm 0.037$ ,  $0.128 \pm 0.043$ )과 azinphos-methyl 1.5



**Fig. 1.** This vertical section shows the regions of eyes and olfactory bulbs. The pregnant rat was dosed with azinphos-methyl at 1.5mg/kg/day on day 6 through 15. Demonstrating anophthalmia (A) and enlarged olfactory bulb (E) and normal control (upper). a; eye ball, b; olfactory bulb, X15.



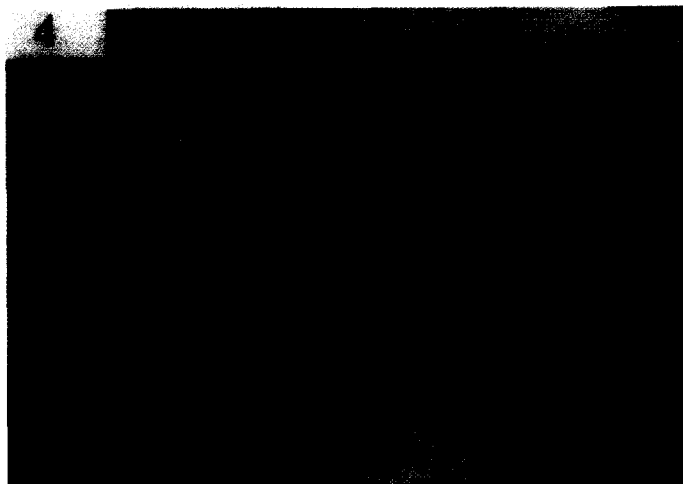
**Fig. 2.** Nasal cavity of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Note horizontal continuity of palate and vertical alignment of nasal septum (normal, upper), and demonstrating enlarged nasal cavity (facial cleft, below). X15.



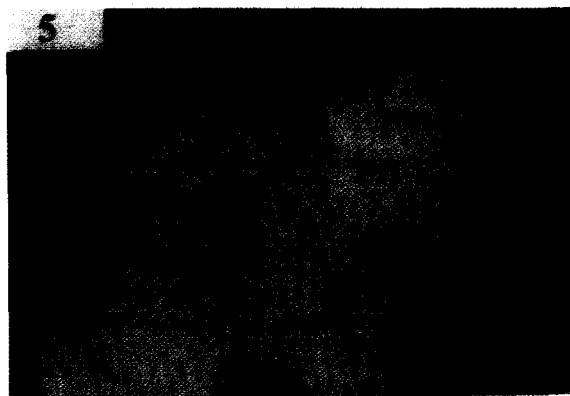
**Fig. 3.** Kidney of fetus taken from the azinphos-methyl treated rat on day 6 through 15. The pregnant rat was dosed with azinphos-methyl at 1.5mg/kg/day. Showing dilation of renal pelvis (arrow) and normal control (left). X15, X10.

mg/kg 투여군 ( $0.120 \pm 0.060$ ,  $0.196 \pm 0.085$ )에서만 유의성 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 있게 관찰되었다. 무안구증(Fig.1)은 Table 4에서와 같이 negative control군에서는 전혀 관찰되지 않았으나, aspirin 투여군과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서는 높은 발생율을 보여 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었고, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었으나 나머지 군에서는 인정되지 않았다. olfactory bulb의 확장(Fig.1)도 Table 4에 나타난대로, negative control군에서는 전혀 관찰되지 않았으나 aspirin 투여군과 azinphos-methyl 0.4, 1.5 mg/kg 투여군에서 높은 발생율을 보이며 유의성 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )이 인정되었다.

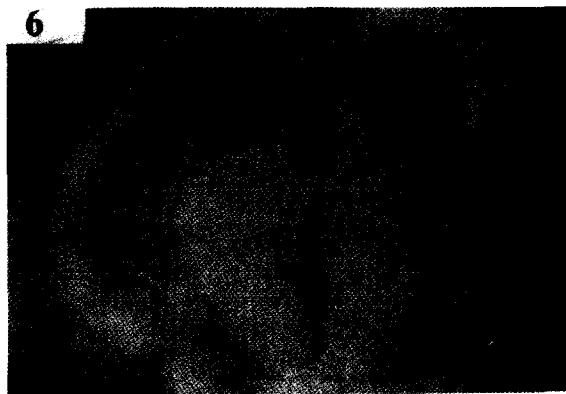
심장: 심장에 대한 기형 역시 Table 4에서와 같이 단심(Fig.9)은 aspirin 투여군 ( $0.085 \pm 0.039$ )에서만 negative control군에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 발생했으며, 좌심실벽위축(Fig.8)은 aspirin 투여군 ( $0.223 \pm 0.064$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.207 \pm 0.067$ )에서만 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 관찰되었다. 그리고 심첨확장(Fig.8) 역시 aspirin 투여군(0,



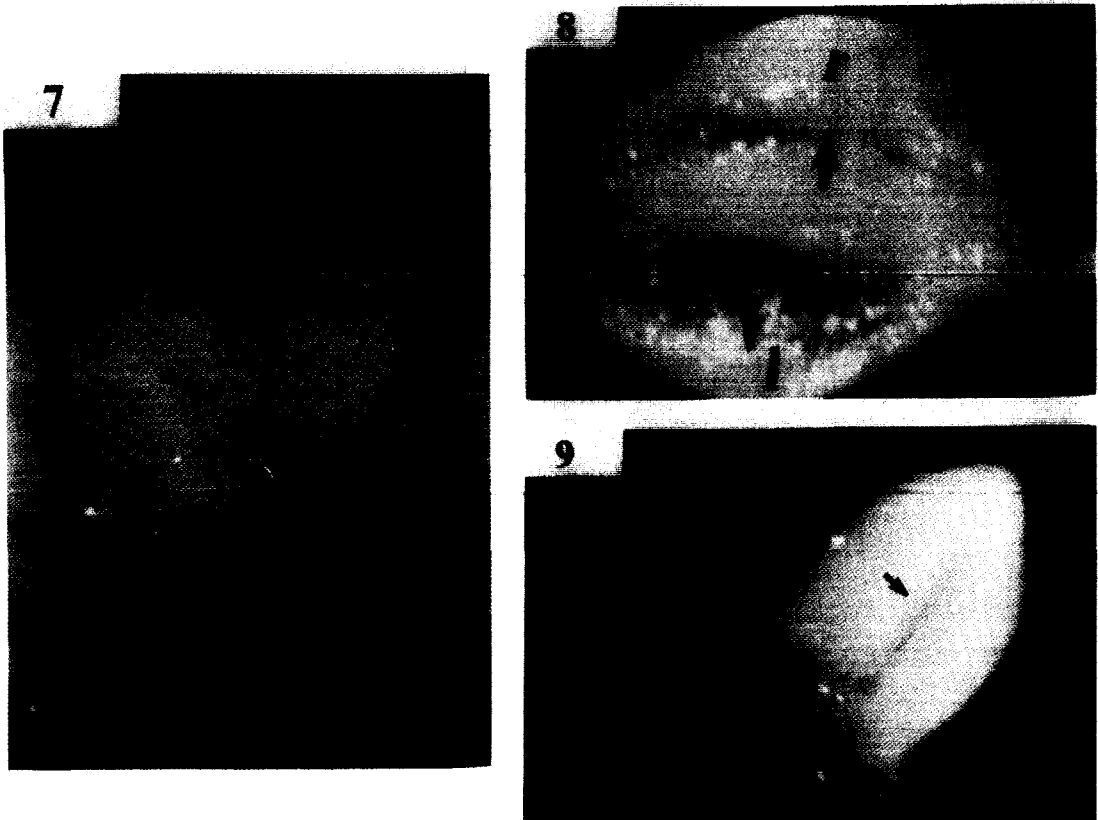
**Fig. 4.** Diaphragm of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Showing diaphragmatic hernia (arrow). X10.



**Fig. 5.** Section through brain at greatest transverse diameter of head. Note slit like lateral and third ventricle. X10.



**Fig. 6.** Brain of fetus from the azinphos-methyl 1.5mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Demonstrating hydrocephalus; enlarged lateral ventricle (arrow). X10.



**Fig. 7.** Brain of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Showing the absence of lateral and third ventricle (arrow). X10.

**Fig. 8.** Heart of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Demonstrating the left ventricle wall is more thinner than that of right ventricle and the enlarged apex (arrow). 1; left ventricle wall, r; right ventricle wall, X10.

**Fig. 9.** Heart of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Demonstrating single ventricle. X10

096±0.040)과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 (0.120±0.053)에서만 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 관찰되었다.

황격막 : 황격막천공 (Fig. 4)은 aspirin 투여군 (0.436±0.109)과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 (0.413±0.107)에서 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 관찰되었으며, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군 (0.130±0.052)에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다. 그 이외의 군에서는 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다.

#### 4. 태자의 골화지연에 대한 관찰

경추의 골화지연 : 경추에 대한 골화지연은 Table 5에서와 같이 aspirin 투여군 (0.785±0.180)과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 (0.620±0.165)이 negative control군 (0.080±0.037)에

Table 5. Selected Skeletal Findings of Fetuses from Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy.

Groups	Mean $\pm$ S.E.																				
	skull			sternbrae			vertebrae <sup>c</sup>			forelimbs		hindlimbs									
Findings	occipital bone	sphenoid bone	palatine bone	parietal bone	interparietal bone	mandibular bone	1st ster. nebrae	2nd ster. nebrae	3rd ster. nebrae	4th ster. nebrae	xiphoid	cervical thoracic	lumbar	sacral	rib <sup>d</sup>	tail less than 5 complete	less than 6 complete	metatarsals less than 4 complete	metatarsals less than 4 complete	phalange less than 4 complete	
Negative Control	1/1 <sup>b</sup>	3/2	—	—	—	—	—	7/4	2/2	7/3	4/2	—	—	—	3/2	1/1	—	—	—	6/3	
Control	—	0.011	0.034	—	—	—	—	0.080	0.023	0.080	0.046	—	—	—	0.034	0.011	—	—	—	0.068	
								$\pm 0.011 \pm 0.019$							$\pm 0.025 \pm 0.011$					0.035	
Sham Control	1/1	—	5/3	—	—	—	—	2/2	5/3	6/3	4/3	—	—	—	5/3	2/1	—	1/1	—	7/4	
Control	0.011	—	0.054	—	—	—	—	0.022	0.054	0.065	0.043	—	—	—	0.054	0.022	—	0.011	—	0.075	
	$\pm 0.011$		$\pm 0.028$					$\pm 0.015 \pm 0.028$							$\pm 0.028 \pm 0.015$			$\pm 0.011$		$\pm 0.035$	
Aspin 250mg/kg	17/8*	43/10*	65/16*	3/2	1/1	9/5*	8/5*	17/8*	60/15**	67/16**	73/17**	18/13**	3/2	2/2	15/8	41/11**	—	39/14**	17/8*	71/15**	
	0.183	0.462	0.699	0.032	0.011	0.097	0.086	0.097	0.183	0.645	0.720	0.784	0.194	0.032	0.161	0.441	—	0.419	0.183	0.763	
	$\pm 0.070$	$\pm 0.141$	$\pm 0.170$	$\pm 0.024$	$\pm 0.011$	$\pm 0.046$	$\pm 0.039$	$\pm 0.046$	$\pm 0.159$	$\pm 0.171$	$\pm 0.180$	$\pm 0.054$	$\pm 0.024$	$\pm 0.015$	$\pm 0.060$	$\pm 0.130$	—	$\pm 0.112$	$\pm 0.068$	$\pm 0.192$	
Azinph-0.094 mg/kg	—	2/2	4/2	—	—	—	—	—	4/3	2/2	5/4	3/2	3/2	—	4/2	5/3	—	4/3	1/1	6/4	
osmethyl	—	0.025	0.050	—	—	—	—	—	0.050	0.025	0.063	0.038	0.038	—	0.050	0.063	—	0.050	0.013	0.075	
		$\pm 0.018$	$\pm 0.039$						$\pm 0.030$	$\pm 0.018$	$\pm 0.033$	$\pm 0.028$	$\pm 0.028$	—	$\pm 0.039$	$\pm 0.037$	—	$\pm 0.030$	$\pm 0.012$	$\pm 0.039$	
Azinph-0.4mg/kg	5/4	13/7*	21/8*	—	—	—	—	1/1	6/5	13/7*	20/8	2/2	—	—	—	18/7*	—	11/5*	—	12/6	
osmethyl	0.057	0.148	0.239	—	—	—	—	—	0.011	0.068	0.136	0.227	0.023	—	—	0.205	—	0.125	—	0.136	
	$\pm 0.030$	$\pm 0.055$	$\pm 0.086$						$\pm 0.011$	$\pm 0.031$	$\pm 0.054$	$\pm 0.084$	$\pm 0.016$	—	—	$\pm 0.076$	—	$\pm 0.076$	—	$\pm 0.059$	
Azinph-1.5mg/kg	28/11**	50/12**	61/14**	—	—	3/2	4/2	1/1	9/6*	44/14**	41/12**	57/13**	31/11**	12/6*	10/4*	13/7	40/12**	—	34/12**	10/4*	56/13**
osmethyl	0.304	0.544	0.663	—	—	0.033	0.044	0.011	0.120	0.478	0.446	0.620	0.337	0.130	0.109	0.141	0.435	—	0.370	0.108	0.609
	$\pm 0.097$	$\pm 0.149$	$\pm 0.170$			$\pm 0.024$	$\pm 0.031$	$\pm 0.011$	$\pm 0.055$	$\pm 0.129$	$\pm 0.124$	$\pm 0.165$	$\pm 0.104$	$\pm 0.054$	$\pm 0.055$	$\pm 0.123$	—	$\pm 0.106$	$\pm 0.055$	$\pm 0.160$	

a : numerator = number of fetuses, denominator = number of dams

b : numerator = number of fetuses affected, denominator = number of litters affected

c : partially ossified, absent, split, abnormal

d : lumbar rib, absent, irregular

\* : Significantly different from negative control group ( $p < 0.05$ )\*\* : Significantly different from negative control group ( $p < 0.01$ )



**Fig. 10.** Skull of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated on day 6 through 15. Showing the absence of parietal bone (A). Routine double stain, X10.

**Fig. 11.** Lumbar vertebrae of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated on day 6 through 15. Showing the rib on 1st. lumbar (arrow). Routine double stain, X10



**Fig. 12.** Skull of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated on day 6 through 15. Showing delayed ossification of palatine (P) and sphenoid (s), normal control (left). Routine double stain. X10



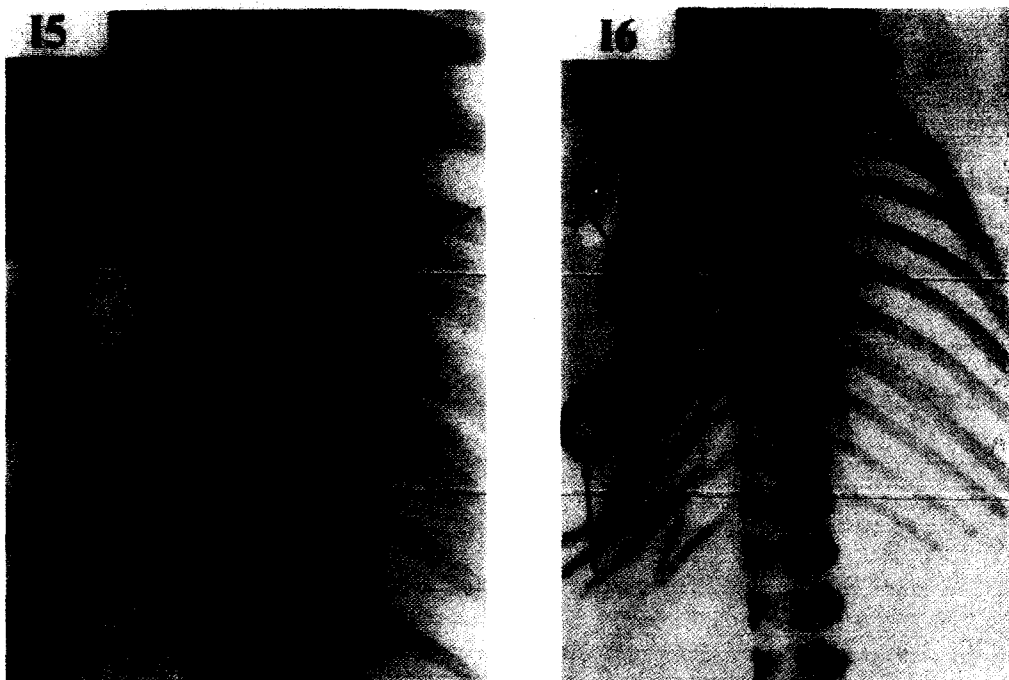
**Fig. 13.** Sternebrae of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated on day 6 through 15. Showing normal control (left) and the delayed ossified 4th sternbrae (arrow). Routine double stain. X10



**Fig. 14.** Metacarpus and anterior phalanges of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Showing the absence of all bones except radius, ulna and metacarpals (A). Routine double stain. X10

비해 고도의 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 높은 발생율을 보였으나 그 이외의 군에서는 유의성( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다. 그리고 그 양상을 보면 negative control군에서는 1개의 골화중심(ossified center)이 alizarin red S에 의해 적색으로 염색되어 관찰되었으나, aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서는 골화중심에서 적색의 색조가 전혀 관찰되지 않거나 극도의 미약한 색조로 관찰되었다.

흉추에 대한 기형: 흉추에 대한 기형은 Table 5 및 Fig. 15에서와 같이 흉추체의 분열과 골화 지연을 나타냈으며 aspirin 투여군( $0.194 \pm 0.054$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군( $0.337 \pm 0.104$ )에서 negative control군( $0.046 \pm 0.022$ )에 비해 그 발생이 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 있게 각각 증가되었다. 그러나 나머지 군에서는 유의성( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다.



**Fig. 15.** Rib of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Demonstrating the absence of ribs (A) and split of thorax body (S). Routine double stain. X10

**Fig. 16.** Rib of fetus taken from the azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day treated rat on day 6 through 15. Demonstrating the irregular rib (arrow). Routine double stain. X10



**Fig. 17.** Offspring of the rat treated with azinphos-methyl 1.5 mg/kg/day on day 6 through 15. Demonstrating the delayed developed fur (arrow).



요추와 천추의 골화지연 : negative control군에서는 골화지연된 것을 관찰할 수 없었으나 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.130 \pm 0.054$ ,  $0.109 \pm 0.055$ )에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가된 것을 관찰할 수 있었다.

늑골에 대한 기형 : 기형 양상은 모양이 불규칙한 것 (Fig. 16), 결손된 것 (Fig. 15), 요추에 형성된 것 (Fig. 11) 등 다양하였으나 유의성 ( $p < 0.05$ )은 전 군에서 인정되지 않았다.

흉골편의 골화지연 : Table 5 및 Fig. 13에서 보는 바와 같이 aspirin 투여군에서는 mandibulum ( $0.097 \pm 0.046$ )과 제 1흉골편 ( $0.086 \pm 0.039$ ), 제 2흉골편 ( $0.097 \pm 0.046$ )에서 negative control군에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가된 골화지연을 나타냈으며, 제 3흉골편 ( $0.183 \pm 0.065$ )에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다. azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서는 제 3흉골편의 골화지연이 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 제 4흉골편의 골화지연 또한 aspirin 투여군 ( $0.645 \pm 0.159$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.478 \pm 0.129$ )에서 negative control군 ( $0.080 \pm 0.033$ )에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었다. 그리고 xiphoid의 골화지연 역시 aspirin 투여군 ( $0.720 \pm 0.171$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.446 \pm 0.124$ )에서 negative control군 ( $0.023 \pm 0.016$ )에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으며, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군 ( $0.136 \pm 0.054$ )에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다.

두개골에 대한 기형 : Table 5에 나타난대로 후두골에 대한 골화지연은 aspirin 투여군 ( $0.183 \pm 0.070$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.304 \pm 0.097$ )에서 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었다. 접형골에 대한 골화지연 (Fig. 12) 역시 aspirin 투여군 ( $0.462 \pm 0.14$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.544 \pm 0.149$ )에서 negative control ( $0.011 \pm 0.011$ )에 비해 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으며, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군 ( $0.148 \pm 0.055$ )에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다. parietal bone과 interparietal bone에 대한 기형 (Fig. 10)에서는 골화지연된 것을 관찰할 수 없었으나, 결손된 것을 볼 수 있었고 유의성 ( $p < 0.05$ )은 인정되지 않았다. palate에 대한 골화지연 (Fig. 12)은 aspirin 투여군 ( $0.699 \pm 0.170$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.663 \pm 0.170$ )에서 negative control군 ( $0.034 \pm 0.019$ )에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었으며, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군 ( $0.239 \pm 0.086$ )에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다.

미추의 골화지연 : 미추의 negative control에서는 약 5개의 골화중심을 관찰할 수 있었으나, aspirin 투여군과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서는 골화중심의 숫자가 negative control군의 그것보다 적게 나타나 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었고, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다.

전지절과 후지절 : 전지절과 후지절의 골화중심은 다른 골격에서 보다 그 발생과정의 진행정도가 비교적 늦게 이루어지는 것으로 관찰되었으며, 특히 후지절은 전지절보다 그 발생속도가 늦은 것으로 나타났고, 전지절의 대조군에서는 6개의 골화중심이, 후지절의 대조군에서는 4개의 골화중심이 관찰되었다. 그리고 전지절에 대하여는 aspirin 투여군 ( $0.419 \pm 0.112$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.370 \pm 0.106$ ) 공히 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었고, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군 ( $0.125 \pm 0.056$ )에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다. 후지절 또한 aspirin 투여군 ( $0.763 \pm 0.192$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.609 \pm 0.160$ )에서 현저한 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었으나 그 이외의 군에서는 유의성이 인정되지 않았다.

중수골 : 중수골에서는 전군 공히 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다.

중족골 : 중족골에서는 골화지연이 aspirin 투여군 ( $0.183 \pm 0.068$ )에서 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )

**Table 6.** Protein Contents of Dam's Liver Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy.

Finding	Groups Negative Control	Sham Control	Aspirin 250mg/kg	Azinphos-methyl 0.094mg/kg	Azinphos-methyl 0.4mg/kg	Azinphos-methyl 1.5mg/kg
Protein (mg/ml)	19.741 ±1.379	19.827 ±0.517	10.819** ±0.110	19.406 ±0.515	14.733 ±1.410	10.118** ±0.400

\*\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.01$ )

**Table 7.** Mortality of Offspring of Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy

Groups	day <sup>a</sup> Indices	Mean ± S.E. (%)					
		0 L.B.I. <sup>b</sup>	4 V.I. <sup>c</sup>	7 V.I.	14 V.I.	21 V.I.	25 V.I.
Negative Control		100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
Sham Control		100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
Aspirin 250mg/kg		100±0	100±0	100±0	100±0	90.9±0.90**	90.0±0.90**
Azinphos-methyl 0.094mg/kg		100±0	100±0	100±0	100±0	100±	100±0
Azinphos-methyl 0.4mg/kg		100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	93.0±0.25
Azinphos-methyl 1.5mg/kg		100±0	100±0	100±0	88.9±0.11**	88.9±0.11**	77.8±0.15**

a : day at birth and up to day 25

b : Live Birth Index (L.B.I.) =

c : Viability Indices (V.I.) =

\*\* : Significantly different from negative control group ( $p < 0.01$ )

number of viable offspring / total number of offspring × 100(%)

number of viable offspring a day of examination / number of viable offspring on day 1 × 100(%)

이, 그리고 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $0.108 \pm 0.055$ )에서도 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다.

## 5. 모체 간장의 단백질량

모체 장기중 효소대사와 밀접한 관련이 있는 간장을 떼어내어 단백질량을 측정하는 바, Table 6에서와 같이 aspirin 투여군 ( $10.819 \pm 0.110$ )과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 ( $10.118 \pm 0.400$ )에서 negative control군 ( $19.741 \pm 1.379$ )에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 감소되었다.

## 6. 자연분만시킨 태자의 관찰

산자의 사망, 생존율 : 산자의 사망, 생존율은 Table 7에서와 같이 L.B.I.는 전군 모두 100%로 유의성 ( $p < 0.05$ )이 없었고, V.I.를 보면 aspirin 투여군에서 생후 21, 25일에 그 생존율이  $90.9 \pm 0.90\%$ 로 negative control군의 100%에 비해 고도의 유의성 있게 감소한 것을 알 수 있으며, azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서는 생후 14, 21일에는  $88.9 \pm 0.11\%$ , 25일에는

**Table 8.** Body Weight of Offspring of Dams Treated with Azinphos-methyl Pregnancy

Groups	Mean $\pm$ S.E. (g)						
	day <sup>a</sup>	1	4	7	14	21	25
Negative control		6.8 $\pm$ 0.15	12.2 $\pm$ 0.67	15.8 $\pm$ 1.03	28.6 $\pm$ 1.61	39.7 $\pm$ 0.81	65.1 $\pm$ 2.94
Sham control		6.7 $\pm$ 0.48	11.5 $\pm$ 0.78	14.8 $\pm$ 0.59	26.7 $\pm$ 3.22	40.1 $\pm$ 0.94	63.5 $\pm$ 2.43
Aspirin 250mg/kg		6.4 $\pm$ 0.61*	8.9 $\pm$ 0.45**	11.6 $\pm$ 0.84**	20.5 $\pm$ 1.22**	36.0 $\pm$ 1.51**	50.2 $\pm$ 4.13**
Azinphos-methyl 0.094mg/kg		6.6 $\pm$ 0.29	11.7 $\pm$ 0.89	14.9 $\pm$ 1.30	25.8 $\pm$ 3.19	39.9 $\pm$ 3.01	63.6 $\pm$ 1.38
Azinphos-methyl 0.4mg/kg		7.0 $\pm$ 0.29	15.4 $\pm$ 0.47	15.4 $\pm$ 0.70	22.9 $\pm$ 1.64	40.9 $\pm$ 1.44	64.3 $\pm$ 3.78
Azinphos-methyl 1.5mg/kg		6.5 $\pm$ 0.30*	7.0 $\pm$ 0.51**	6.5 $\pm$ 1.02**	11.7 $\pm$ 1.56**	18.6 $\pm$ 3.14**	26.3 $\pm$ 6.08**

a : day 1 and up to day 25

\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.05$ )

\*\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.01$ )

77.8 $\pm$ 0.15%로 역시 negative control군에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 감소하여 생후 폐사율이 높음을 알 수 있으나 나머지군에서는 별다른 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되지 않았다.

산자의 체중 : Table 8에서와 같이 산자의 체중은 aspirin 투여군(6.4 $\pm$ 0.61)과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군(6.5 $\pm$ 0.30)에서 공히 생후 1일에 유의성 ( $p < 0.05$ )이, 생후 4, 7, 14, 21, 25일에도 negative control군에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였음을 알 수 있다. 그러나 azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군에서는 생후 14일째(22.9 $\pm$ 1.64)에만 negative control군(28.6 $\pm$ 1.61)에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다.

생후 산자의 발육지표 : Table 9에서 보는 바와 같이 pinna detachment는 aspirin 투여군(2.8 $\pm$ 0.40)과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군(2.6 $\pm$ 0.72)에서 negative control군(2.0 $\pm$ 0)에 비해 각각 유의성 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )이 인정되었고, pivoting은 azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군(1.4 $\pm$ 0.53)과 1.5 mg/kg 투여군(1.6 $\pm$ 0.52)에서 negative control군(1.0 $\pm$ 0)에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )이 각각 인정되었다. 솜털이 나는 시기 역시 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서만 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었으며, incisor eruption시기도 같은 양상을 보였다. 그리고 head raising 시기는 aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서만 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었다. 체모형성은 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군(11.4 $\pm$ 1.59)에서만 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었는데, 특히 두부와 미부의 체모형성이 느린 것으로 나타났다. (Fig. 17) 전지를 가누는 시기는 aspirin 투여군에서만 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었을 뿐 그 이외의 군에서는 별다른 차이점을 보이지 않았다. walking시간과 후지를 가누는 시기는 공히 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서만 고도의 유의성 ( $p < 0.05$ )이 인정되었고, 전체몸을 가누는 시기는 aspirin 투여군에서만 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 있었으며, 눈을 뜨는 시기 역시 aspirin 투여군에서만 고도의 유의성이 인정되었다. 청각과 시각능력의 관찰 결과, 공히 aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 인정되었고, 사지근육발달정도 역시 같은 양상을 보였다. 고환 하강시간은 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군(27.0 $\pm$ 0)에서만 negative control군(25.4 $\pm$ 0.54)에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 있게 연장되었으며, 질개구시간 역시 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군(33.6 $\pm$ 1.14)에서만 negative control군(32.4 $\pm$ 0.54)에 비해 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 연장되었다.

**Table 9.** Development Indices of Offspring of Dams Treated with Azinphos-methyl during Pregnancy

Group	Mean $\pm$ S.E.														
	pinna detach-ment	pivoting	primary coat of downy hair	incisor eruption	head raising	development of fur	elevation of forelimbs and shoulder	walking hindlimbs and pelvis	elevation of entire body	eye opening	testes descent	vaginal opening	auditory function (+, -)	vision (+)	quadrupled muscle development (+, -)
Negative	2.0	1.0	5.0	8.0	8.0	9.0	9.0	10.2*	13.4	15.0	14.4	25.4	32.4	1.0	1.0
Control	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0.83$	$\pm 0.54$	$\pm 0$	$\pm 0.51$	$\pm 0.54$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$
Sham control	2.0	1.0	5.0	8.0	8.0	9.0	9.0	9.5	13.4	15.0	14.4	25.5	32.5	1.0	1.0
Aspring	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0.75$	$\pm 0.51$	$\pm 0$	$\pm 0.51$	$\pm 0.53$	$\pm 0.53$	$\pm 0$	$\pm 0$
250mg/kg	2.8**	1.0	5.0	8.2	9.0*	9.0	9.9*	10.1	13.9	17.6**	16.3**	25.9	33.0	0.2**	0.7**
0.094mg/kg	$\pm 0.40$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0.40$	$\pm 1.18$	$\pm 0$	$\pm 0.94$	$\pm 1.22$	$\pm 1.13$	$\pm 0.84$	$\pm 1.00$	$\pm 0.84$	$\pm 0.81$	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$
Azinphos-methyl 0.094mg/kg	2.0	1.0	5.0	8.0	8.0	9.0	9.0	9.8	13.4	15.0	14.0	25.4	32.0	0.9	1.0
Azinphos-methyl 0.4mg/kg	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0.80$	$\pm 0.49$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0.53$	$\pm 0.48$	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$
Azinphos-methyl 1.5mg/kg	2.0	1.4*	5.1	8.0	8.1	9.0	9.0	10.1	13.7	15.0	14.1	25.3	32.3	0.9	0.7
Azinphos-methyl 1.5mg/kg	$\pm 0$	$\pm 0.53$	$\pm 0.37$	$\pm 0$	$\pm 0.37$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 1.06$	$\pm 0.75$	$\pm 0$	$\pm 0.37$	$\pm 0.50$	$\pm 0.57$	$\pm 0.37$	$\pm 0.01$
Azinphos-methyl 1.5mg/kg	2.6*	1.6**	5.8*	8.4*	8.5*	11.4**	9.4	11.0*	13.9*	15.5	14.5	27.0**	33.6*	0.4**	0.6**
Azinphos-methyl 1.5mg/kg	$\pm 0.72$	$\pm 0.52$	$\pm 0.83$	$\pm 0.51$	$\pm 0.53$	$\pm 1.59$	$\pm 0.52$	$\pm 1.06$	$\pm 0.83$	$\pm 1.53$	$\pm 1.06$	$\pm 0$	$\pm 1.14$	$\pm 0.02$	$\pm 0.02$

\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.05$ )\*\* : Significantly different from negative control group ( $P < 0.01$ )

## 고 찰

### 1. 임신 모체에 대한 영향

최기형 시험에 있어서 모체의 체중변화, 모체의 mixed function oxidase(MFO)효소계나 기타 특정 효소의 활성 혹은 활성억제현상 그리고 그리고 혈액의 화학적 변화등은 약·독성물질이 태자에 미치는 영향에 대한 평가에의 보조적인 자료로서 매우 중요하다고 알려져 있으며 (Hayes, 1982), 자궁내에서 발육중인 태자의 흡수 혹은 치사 여부, 골화지연의 유무, 태자의 성장상태(특히 성장지연)등은 최기형 시험에 있어 표준지표로 이용되고 있다. (Kavlock 등, 1982) 그리고, Wilson(1977)은 돌연변이, 염색체의 비분리, 핵산형성의 변경등과 같은 유전적 요인뿐 아니라 에너지원과 기질의 불충분, 효소활성의 억제, 막투과성의 변화, 삼투압의 불균형과 같은 비유전적 요인들이 기형을 유발시킨다고 하였다.

Neale과 Parke(1973)는 랫트의 임신으로 인한 생리적 반응에 기인된 변화를 보고하였는데, 이 보고에 따르면 임신 19~20일의 간장 무게는 40% 정도 증가하였으나 cytochrome P-450의 농도는 25% 그리고 기타 효소의 농도는 25~30% 정도 감소하였고, 임신 15~16일에서의 간장 무게는 33% 정도 증가하였으나, cytochrome P-450의 농도 및 기타 효소의 농도에는 변화가 없었다고 하였다. 또 Neims 등(1976)에 의하면 임신기간중 약·독성물질의 대사효소의 활성도가 낮아지면 모체의 간장무게가 약 40% 증가되어 결과적으로 비임신 상태의 모체의 대사 활성도와 유사하게 된다고 하였다. 따라서 본 실험에서 임신 모체의 간장의 대사 활성도의 중요한 지표로 삼기위해 단백질량을 측정하였는바, 대조군보다 현저하게 감소한 것으로 보아 azinphos-methyl이 모체 장기중 특히 간장에 작용하는 것으로 사료된다. 한편 Wilson과 Fraser(1977)는 DNA 합성억제제들은 항상 기형을 유발시키나 단백질합성 억제제는 반드시 기형을 유발시키지는 않는다고 하였다. 그 예로 Blackwood(1962), Billet 등(1965)의 보고에 의하면, 닭에 단백질 합성을 저해하는 클로람페니콜을 투여하였더니 약간의 기형이 유발되었으나, 토끼, 원숭이, 랫트, 마우스 같은 포유류에서는 기형이 발견되지 않았다고 하였다. 이와 같이 단백질 합성을 억제하는 물질이 기형을 꼭 유발시키지는 않는 것으로 보아, 단백질 합성 억제제들은 매우 감별적인 세포 독성을 나타내는 것이라고 사료된다. 즉, 모든 포유류의 세포는 단백질 합성을 하는데 있어 유사한 과정을 거칠 것이라는 것을 추측할 수 있는 것이다. 이와 같은 사실들 보아 azinphos-methyl에 의해서 기형이 발생하는 것은 단백질 합성이 억제된 것도 그 이유중의 하나가 아닌가 추측된다.

정상 랫트에서의 각장기의 상대적 중량비는 체중 100g당 비장이 0.2, 간장이 3.0, 신장이 0.8(double), 난소가 0.05(single)로 알려져 있으며(Waynforth, 1980), 본 실험에서는 전체 체중에 대한 상대적 중량비로 표시하였는바, 체중에 대한 간장의 중량비는 negative control군에서  $4.253 \pm 0.297$ 로써 Waynforth의 보고치와 달리 다소 낮은 수치를 나타내어 이와 다름을 보여 주었는데, 이는 사육실 환경 등 기타 여러 요인뿐 아니라 임신 모체이기 때문일 것으로 생각된다. 그러나 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군의 간장의 절대적 무게비가 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였고, 상대적 중량비는 유의성은 없으나 negative control군에 비해 감소한 것으로 보아 Neims등의 보고대로 azinphos-methyl이 간장의 대상 작용에 방해를 일으킨 결과로 사료된다.

약·독성물질의 모체태반을 통한 독성은 많은 이유들로 인해 성체 특히 임신 모체에서는 매우 복잡한 양상을 나타내는데, 그 요인들중 하나는 약·독성물질의 모체내 대사가 임신기간중의 생

리적, 생화학적 변화에 크게 영향을 받기 때문이다. Klinger와 Muller(1976)에 의하면 모체장 기증 간장에서의 MFO활성도의 감소는 cytochrome P-450의 감소에 의한 것이며, 순환하는 스테로이드의 경쟁적인 억제 때문이기도 하다. (Juchau와 Zachariah, 1975)

신장에 대한 상대적 중량비는 Waynforth(1980)의 보고치 보다 다소 낮게 나타났으나, aspirin 투여군을 제외하고는 negative control군과 별다른 차이점이 없는 것으로 보아, 신장은 azinphos-methyl에 영향을 그다지 받지 않는 것으로 사료가 되며, 이는 Worden 등(1973)의 보고와 일치함을 보여주고 있다.

비장에 대한 중량비 역시 0.4~0.5 정도로 Waynforth(1980)의 보고치와는 차이를 보였으나, 각 군간에 유의성이 인정되지 않는 것으로 보아 비장 역시 azinphos-methyl에 영향을 그다지 받지 않는 것으로 생각된다.

난소에 대한 중량비 또한 Waynforth(1980)의 보고치보다 다소 낮은 수치를 나타냈으며, aspirin 투여군과 azinphos-methyl 처치군 모두에서 유의성이 인정되어, azinphos-methyl이 난소에 표적적으로 작용함을 알 수 있고, 또 대조군보다 처치군에서 높은 수치를 나타낸 것으로 보아 이는 azinphos-methyl에 의한 난소의 실질세포의 증식 때문인 것으로 사료된다.

약·독성물질의 대사에 중요한 역할을 하는 태반 역시 상대적 중량비나 절대적 중량비 공히 전군에서 별다른 유의성이 없는 것으로 보아 azinphos-methyl이 placental barrier에 영향을 받지 않고 바로 흡수되는 것으로 생각된다. 태반은 이미 알려진 바와 같이 외부물질에 대해 태아나 배아를 보호하는 barrier로서 작용한다. 그러나, 모체의 혈장내에 존재하는 어떤 여러 화합물들은 태반을 통해 태아에 이르게 되는데, 분자량이 작은물질(600 이하)과 저이온화합물들은 단순확산(simple diffusion)에 의해, 그 이외의 것들은 능동수송(active transport), 세포흡수작용(pinocytosis) 또는 유출(leakage)에 의해 태반을 용이하게 통과하는 것으로 알려져 있다. 그리고 지방에 친화성이 있는 물질은 지방에 용해되어 쉽게 태반을 통과하게 된다. (Wilson, 1977) 따라서 본 실험에 사용한 azinphos-methyl은 317.3, 그리고 지방에 잘 녹기 때문에 단순확산 또는 지방에 용해되어 태반을 통과 태아에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

## 2. 태자의 발육에 미치는 영향

본 실험의 결과를 보면 전체의 처치군에서 특히 aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 태아 체중이 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소했으며, 나머지 2개의 azinphos-methyl 처치군에서도 역시 현저하게 차이가 나는 것으로 보아 azinphos-methyl이 태아의 성숙에 상당한 악영향을 준다는 것을 알 수 있으며, 또 암·수 비율에서는 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 유의성 있게 증가한 것으로 나타나 azinphos-methyl이 성염색체의 형성에 어떤 영향을 미칠지도 모른다고 생각되나 이 부문에 대하여는 더 연구해야 할 과제라고 사료된다. 또 태아 체중의 차이에 따라 살펴보면, 태자의 발육에 대한 영향은 랫트에서 이루어지는 azinphos-methyl의 여러가지 대사적 특성에 의한 영향보다는 태아에서 형성되는 각장기의 이상발생 즉 장기의 기형에 대한 발생요인과 더욱 밀접한 요인이 있는 것으로 생각된다. Jensh와 Brent(1967)는 정상발생태자와 이상태자와의 체중비교에서 이상태자의 체중이 현저하게 감소하였다고 하였는데 이는 본 실험의 결과와 일치함을 보여주고 있다. 그리고 암·수에 대한 상대적 체중비의 측정결과, 전체의 azinphos-methyl 처치군에서는 negative control군에 비해 별다른 차이가 없었고, 단지 aspirin 투여군에서만 유의성( $p < 0.05$ )이 인정되었는데, 이러한 사실로 보아, 태아에서의 azinphos-methyl의 독성에 대한 감수성은 암·수의 차이가 없는 것으로 나타났고, aspirin의 독성에 대한 감수성은 숫컷이 암컷보다 높음을 알 수 있다. 또한 미숙 태자와 흡수 태자의 수는 aspirin 투여

군에서만 negative control군에 비해 유의성 있게 증가했고, 치사된 태자의 수는 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 negative control군에 비해 현저히 증가한 것으로 보아, aspirin 과 azinphos-methyl은 자궁내 태아의 정상적인 발육에 나쁜 영향을 미치는 것으로 사료된다.

### 3. 각종 장기에서 관찰된 기형

인체의 경우, 선천적인 심장기형은 모체의 나이가 많음에 따라 증가한다고 하였고 (MacMahon, 1952), 일란성 쌍생아의 경우에 많이 발생한다고 하였다(Campbell, 1961), 또 심장의 기형에는 복합적 대혈관의 위치 변형이 가장 많으며, 이러한 복합적 대혈관의 위치 변형에는 중복성 대동맥, 대동맥과 폐동맥의 부분적 변형 혹은 완전변형, 중복성 폐동맥으로 그 구조가 세분되어 있는 것으로 알려졌고(Fox와 Goss, 1958), Monie 등(1974)은 심장혈관계의 가장 빈번한 기형은 대혈관의 위치변경, 삼첨판막과 승모판막의 폐쇄부전, 그리고 우심중(detocardia)이라고 하였다. 본 실험에서 유발된 심장 기형은 단심(single ventricle), 좌심실벽위축, 심첨확장 등이었으며, 이중 가장 높은 발생율을 보인 것은 좌심실벽 위축, 그리고 그 다음이 심첨확장과 단심의 순이었다. 따라서 azinphos-methyl은 혈관 형성에는 별다른 영향을 끼치지 않았으나 심장 자체의 기능에 장애를 가져오는 것으로 생각된다.

태자의 뇌는 간장이나 신장보다 외부인자들(exogenous agents)에 의한 영향을 적게 받는 것으로 알려져 있다(Kavlock 등, 1982). Walker 등(1979)은 갑상선의 thyroxine hormone( $T_4$ )이 뇌의 대뇌피질, 소뇌, 뇌경(brain stem)에서 신경성장인자(nerve growth factor)의 농도를 증가시켜 이상을 초래한다고 하였는데 본 실험에서는 무안구증(anophthalmia)이 발생율 31.5%로 가장 높은 빈도를 보였고, 유의성도 인정되었을 뿐 아니라 비강의 확장, 측뇌실결손, 수두증도 발생하여 azinphos-methyl이 태자의 뇌에 많은 영향을 주는 것으로 나타났다.

본 실험에서 나타난 nasal cavity의 확장 등과 같은 facial cleft는 facial process중의 융합실패가 그 원인인데, Johnston(1965)은 닭에서 이러한 facial cleft를 maxillary process와 medial and lateral process중의 crest cell을 없앴으로서 발생시킬 수 있었다고 하였다. 본 실험에서는 azinphos-methyl이 midline에서의 medial nasal process의 융합 실패를 야기시켜서 median facial cleft를 초래한 것으로 생각된다.

수두증(hydrocephalus)같은 기형은 임신기간의 지연 그리고 태아의 발육과도와 연관이 있다고 한다(Clifford, 1957). 이 상관관계는 태아의 뇌하수체에서의 이상과 관계가 있는 것으로 생각되는데, Anderson 등(1969)에 따르면 태아의 부신이 작으면 작을수록 임신기간이 길어진다고 하였다. 본 실험에서도 각 군의 임신모체 1/3을 자연분만 시켜본 바 출산기간이 21일을 지나 23~24일에 이르는 것으로 보아 수두증의 형성은 임신기간과 관계가 있으리라 생각된다. 즉, azinphos-methyl이 태아부신의 형성 또는 기능에 영향을 미쳐 모체의 임신기간이 지연되어 수두증이 형성된 것으로 사료된다.

눈의 기형중 가장 심한 형태가 무안구증인데 이것은 첫째, 눈의 발달과정중 초기에 나타나는 추정상의 망막(presumptive neural retina)부전, 그리고 둘째, 뇌의 더 심한 기형이 수반될 때 혹은 눈의 발달 후기에 눈조직(eye tissue)의 분해 때문에 일어난다고 한다(Alfred와 Jane, 1977). 전자의 원인에 의한 무안구증은 후자에 의한 것과 쉽게 구별되나 퇴행성 무안구증 혹은 눈의 심한 미발달 상태와도 구분되기가 어렵다. Roberts(1937), Sjogren과 Larsson(1949)은 사람에서, Landauer(1932)는 기타 동물에서 유전적인 무안구증에 대해 보고한 바 있다. 그리고 시기적으로 적절한 그리고 여러 환경요인들에 의해 많은 척추동물에서 무안구증이 초래된다고 하였는데, 이런 요인들에는 저산소증(chicken: Gallera, 1950-1951, Rubssamen, 1948,

Rat : Werthemann과 Reiniger, 1950), X-ray irradiation(Wilson과 Karr, 1951) 그리고 기타 많은 화합물의 결손 혹은 과다 등이 있다고 한다. 그리고 배아는 발생초기에 직접적으로 눈의 발달에 관계가 있는 것으로 알려진 조직상호작용(tissue interaction)에 의해 무안구증의 유발소지가 많다. 이에 대한 과정을 살펴보면, 전색의 간층조직(precordial mesenchyme)에 의해 전신경판(anterior neural plate)에서 추정상의 시야(presumptive field)의 유도에 의해 나타나는 것이 무안구증이다. 이것은 시야(eye field)가 후에 2개의 측정시야(lateral eye field)로 나누어질 초기의 단일 중앙지역(single midline region)인지 혹은 측정시야가 각각 발생 초기에 생성되는지의 유무에 따라 다른 형태로 나타난다(Adelmann, 1936). 즉 시야가 처음부터 하나라면 무안구증은 양측성(bilateral)으로 나타나고, 반면에 시야가 각각 발생초기에 분리되어 나타나면 편측성(unilateral)으로 나타나기 때문이다. 본 실험의 결과에서는 무안구증이 편측성으로 나타난 것으로 보아 시야가 발생초기에 각각 분리되어 나타남에 기인된 것으로 사료된다. 그러나 이 단계의 기전 또는 지식에 대하여는 잘 알려져 있지 않아 더 연구해야 할 과제이나, azinphos-methyl이 시야의 유도를 방해하거나 파괴시켜 무안구증을 초래하는 것이라고 생각된다. 따라서 이상과 같은 뇌의 이상 발생은 azinphos-methyl이 모체의 갑상선에 영향을 끼쳐 이로 인해 다시 태아에서 뇌의 발생 및 성숙과정에서 이상을 초래한 것으로 추정된다.

정상적으로 폐장의 발생은 posthepatic mesenchymal plate와 밀접한 연관성을 가지고 있으며, posthepatic mesenchymal plate는 costal mesenchymal plate와 결합함으로써, 원시횡격막을 형성하는데(Isao, 1984), 랫트의 경우에 횡격막은 임신 15일전에 완전한 융합이 이루어지기 때문에 본 실험에서 azinphos-methyl이 임신 6~15일 사이에 posthepatic mesenchymal plate와 costal mesenchymal plate의 결합을 완전히 못하게 하여 횡격막 천공을 발생시킨 것으로 사료된다.

renal parenchyma의 감소에 의해 일반적으로 발생하는 신우가 확장된 신수두증(hydronephrosis)은 기형에서 자주 발견되고 간혹 요도(ureter)가 뒤틀리거나 확장되는 것이 수반되는 경우가 많다. 이것은 alloxan으로 유도한 당뇨병에 걸린 모체 랫트의 태아에서 발견된다고 한다(Takano와 Nishimura, 1967). 신수두증에 걸린 신장은 cortex가 간혹 아주 감소되었고 renal papilla가 작거나 결손되어 있다고 한다. 또한 glomeruli의 숫자도 감소하고 renal tubule이 짧으며 collecting tubule의 숫자도 역시 적다고 하며, ureter의 상부쪽 1/3이 확장되고, 또 경우에 따라 전부 폐쇄되는 경우도 있다고 한다. Woo와 Hoar(1972)는 정상적인 랫트에서 임신 말기에 신장 실질 부위의 성장은 급속도로 이루어지는 반면, 신유두의 성장속도가 완만하게 이루어져, 이로 인해 신우의 확장이 일어난 것과 같은 일시적인 이상형태를 가지나 이는 분만직전 혹은 출생후 2일 이내에 거의 없어지며, 태생시에 신유두의 형태가 없다고 하여 반드시 이상형태라고는 할 수 없다고 하였고, methyl salicylate(0.05~0.1 ml on day 10 or 11)를 투여시 이 같은 현상이 더 많이 나타난다고 하였다. 본 실험에서도 역시 negative control군에서 약 9.2%의 신우확장을 관찰할 수 있었는데 이는 Woo와 Hoar의 보고와 유사하며, 일시적인 상태라고 사료된다. Vermooten(1939)은 uretic membrane의 delayed breakdown이 신수두증을 초래한다고 보고하였고, 이에 대한 증거로 Monie 등(1954) 등은 임신 모체의 pteroglutamic acid (PGA) 결핍, Giroud 등(1958)은 vit. A의 과다에 의한 신수두증을 랫트 태아에서 발견하였다고 보고하였다. 즉, uretic membrane의 분열이 늦어지게 되면 ureter의 발육이 늦게되고 renal pelve가 쉽게 확장된다는 것이다. 그리고 renal pelve와 ureter의 벽에 영향을 미치는 neuromuscular imbalance가 ureter의 확장과 신수두증발생의 중요한 요인일 것이라는 의견이 있으나 이는 더 연구해야 될 과제로 생각된다. 인체에서도 역시 출생 직후의 신장은 완전한 기능을 못한다고 하며 약·독성물질의 태반을 통해 태아에 갈때, 태아의 renal excretion에 의해



배출되는 반감기는 성체 특히 모체의 3배정도 길다고 하는데, 미성숙 태아에서의 반감기는 성체의 9배나 되는 경우도 있다고 한다(McCracken과 Jones, 1970). 그러므로 임신기에 있어 태아의 약·독성물질에 대한 배출속도는 더욱 느릴것으로 사료된다. 더우기 임신 모체가 어떤 약·독성물질에 노출되었을시 그 물질의 양수에서의 농도는 궁극적으로 상당한 수준까지 상승되어 이것이 다시 태아에게로 흡수되는 수도 있을 것이다. 그러므로 태아신장에 의한 배설은 약·독성물질에 대한 태아의 노출에 대해 일시적인 방어밖에 못할 것으로 사료된다. 즉 종합해보면, 본 실험에서 나타난 바와 같이, 모체내의 azinphos-methyl이 태아에게로 흡수되어 태아 신장의 urogenital membrane의 breakdown을 지연시켜 신수두증을 초래한 것으로 사료된다.

랫트는 다른 동물보다 골화발생의 진행이 늦어 생후 1년까지도 완전한 골화발생이 일어나지 않으며(Baker 등, 1979), 인체와 비교할 때 임신 3개월째의 태아 골격에서 일어난 골화발생의 정도가 랫트의 출생시 그것과 유사한 상태를 나타낸다고 알려져 있다(Strong, 1936), Aliverti 등(1979)은 최기형성 시험에서 태아의 체중과 함께 골화 발생의 상태도 기형판단에 매우 중요한 지표가 되며 흉골, 경골, 미추, 전지절, 후지절, 중수골, 중족골과 같은 7개의 골화중심이 있다고 하였다. 그리고 Fumio 등(1980)은 태아의 체중과 미추의 골화상태에는 상관계수가 있다고 하였는데 이는 본 실험의 결과와 일치하고 있다. 또 본 실험에서 나타난 골화지연 양상을 살펴보면 후두골, 접형골, 구개, 4번째흉골, 검상돌기, 경추, 흉추, 미추, 전지절, 후지절에서 가장 많은 기형발생을 보여, 이들이 azinphos-methyl의 표적기관임을 알 수 있다. 그리고 negative control군에서도 평균 4.3%의 골화지연 양상을 나타내었는데 이는 Baker 등(1979)이 보고한 랫트에서의 골화발생과정에 나타나는 특성에 기인된 것으로 사료된다.

#### 4. 출생후 태자에 미치는 영향

출생후 태아발달 과정에 나타나는 장애를 관찰하고 정상과의 차이점을 밝히는 것은 최기형성 시험의 결과 판단에 중요한 지표가 된다. 먼저 태아의 사망율을 살펴보면, azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 negative control군과 비교하여 현저한 차이를 보여주었는데, 모체의 수유 능력 등에 별다른 이상을 나타내지 않았음에도 불구하고 이와같은 현상이 나타난 것은, 앞에서 나타난 바와 같이 여러가지 기형에 의해 태아의 생명을 지속하는데 있어 치명적인 결함이 있기 때문인 것으로 사료된다. 이같은 현상은 태아의 체중과도 밀접한 관계가 있는것 같다. 즉, azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군의 체중을 negative control군의 그것과 비교해 보면 생후 25일째의 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군의 태아체중이 negative control군의 14일째 체중에도 못미치는 것으로 나타나 이것 또한 발현된 여러 기형에 의해 태아 발육 또한 느리게 진행되는 것으로 생각된다. 또 사지 근육의 발달정도를 보면 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군의 태아가 발달이 느린것으로 보아 전후지골과 중수골·중족골의 골화지연에 기인된 것으로 생각된다. 그리고 특히 체모형성이 부진하여 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군의 태아는 생후 25일이지나도 체모가 제대로 자라지 않은 것을 발견할 수 있으나, 이같은 현상이 사람이나 기타 다른 동물에 어떤 형태로 나타나는지는 더욱 연구해야 할 과제로 생각된다. 더우기 중요한 것은 청각, 시각능력의 장애현상인데, 시각능력에 있어 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군이 negative control군에 비해 현저하게 차이가 나며 또, 장애현상이 심각한 것으로 보아 무안구증과 밀접한 관계가 있으리라 추측된다. 즉, azinphos-methyl이 안구발달을 심하게 지연시켜 무안구증과 시각능력 장애를 초래하는 것으로 사료된다. 숫컷의 고환하강 시기에 있어서도 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군이 negative control군의 그것보다 현저하게 느린것으로 보

아 azinphos-methyl은 암컷의 질개구시간도 지연시키지만, 수컷의 성기능에 더 영향을 끼치는 것으로 보여진다.

이상과 같은 결과를 종합해 보면, azinphos-methyl은 포유류인 랫트에 대하여 강한 최기형성 작용을 나타내는 물질임을 알 수 있으며, 본 실험에 나타난 결과를 인체 혹은 랫트 이외의 동물에 직접 외삽(extrapolation)시키는 점에 대하여는 많은 문제점이 있으나, 우리나라에서 농약살포시 입산부에 있어 일정량 이상의 용량이 경구 혹은 피부에 노출될 경우 태아에 어떤 이상현상을 발현할 가능성이 있을 것으로 추정된다. 따라서 인체 및 가축에 빈번한 노출기회를 갖는 azinphos-methyl의 안전상의 문제는 독성학적 견지에서 매우 중요한 과제라 하겠다.

### 참고문헌

- Adelmann, H.: The Problem of Cyclopia, *Q. Rev. Biol.* 11: 161: 284, 1936.
- Alam, M.T., Corbeil, M., Chagnon, A. and Kasitiya, S.S.: Chromosomal Anomalies Induced by the Organic Phosphate Pesticide Guthion in Chinese Hamster Cells. *Chromosoma*, 49: 77-86, 1974.
- Alam, M.T., Kasitiya, S.S.: Chromosomal Aberrations Induced by an Organic Phosphate Pesticides. *Can. J. Genet. Cytol.*, 16: 701, 1974.
- Alfred, J.C. and Jane L.C.: Abnormal Organogenesis in the Eye, *Handbook of Teratology*, Vol. 2, Plenum Press, New York, 331-333, 1977.
- Aliverti, V., Bonanomi, L., Giavini, V.G., Leone, G. and Mariani, L.: The Extent of Fetal Ossification as an Index of Delayed Development in Teratogenic Studies on the Rat. *Teratology*, 20: 237, 1979.
- Anderson, A.B.M., Laurence, K.M. and Turnbull, A.C.: The Relationship in Anencephaly between the Size of the Adrenal Cortex and the Length of Gestation. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 76, 196, 1969.
- Baker, H.J., Lindsey, J.R. and Weisbroth, S.H.O.: Selected Normal Data. Appendix I, In "The Laboratory Rat", Academic Press, New York, Vol. 1, 412-413, 1979.
- Billet, F.S., Collini, R. and Hamilton, L.: The Effects of D-and L-threo-chloramphenicol in the Early Development of the Chick Embryo. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 13: 341-356, 1965.
- Blackwood, U.B.: The Changing Inhibition of Early Differentiation and General Development in the Chick Embryo by 2-ethyl-5-methylbenzimidazole and Chloramphenicol. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 10: 315-336, 1962.
- Campbell, M.: Twins and Congenital Heart Disease, *Acta. Genet. Med. Gemellol. (Rome)* 10: 443-456, 1961.
- California Department of Public Health: Casarett and Doull's Toxicology. 2nd Ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 362, 1975.
- Clifford, S.H.: Postmaturity. *Adv. Pediatr.*, 9, 13, 1967.
- Fedalei, A. and Nardone, R.M.: An in Vitro Alternative for Testing the Effects of Organophosphates on Neurotoxic Esterase Activity, In *Alternative Methods in Toxicology Vol. 1: Product Safety Evaluation.*, Mary Ann Leiber, Inc., New York, 1983.
- Fox, M.H. and Goss, C.M.: Experimentally Produced Malformations of the Heart and

- Great Vessels in Rat Fetuses.  
Transposition Complexes and Aortic Arch Abnormalities. *Am. J. Anat.* 102: 65, 1958.
- Fumio, A., Koh, H. and Mineo, Y.: A Study of Fetal Growth Retardation in Teratological Tests: An Examination of the Relationship between Body Weight and Ossification of Coccygeal Vertebrae in Mouse and Rat Fetuses. *Teratology* 22: 43, 1980.
- Gallera, J.: Influence de L'atmosphere Artificiellement Modifiee sur le Developpement Embryonnaire du Poulet, *Acta Anat. (Basel)*. 11: 549, 1950-1951.
- Giroud, A., Martinet, M. and Roux C.: Uretero-Hydronephrose Experimentale Chez L'embryon Par Hypervitaminose A, *Arch. Fr. Pediatr.* 15: 540, 1958.
- Hayes, A.W.: *Teratology Test Methods for Laboratory Animals, Principles and Methods of Toxicology*, Raven Press, New York, 141-151, 1982.
- Helmut Sterz: Routine Examination of Rat and Rabbit Fetuses for Malformation of Internal Organ Combination of Barrow's and Wilson's Methods, *Methods in Prenatal Toxicology*, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 113-115, 1977.
- Isao, I: Experimental Study on Embryogenesis of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anat. Embryol.*, 169: 133, 1984.
- Jensh, R.P. and Brent, R.L.: An Analysis of the Growth Retarding Effects of Trypan Blue in Albino Rats. *Anat. Rec.*, 159: 453, 1967.
- Johnston, M.C.: *The Neural Crest in Vertebrati Cephalogenesis: A Study of Migrations and Derivatives of Cranial Neural Crest and Related Cells in the Embryos of Amphibians, Birds and Mammals*, Ph. D. Thesis, Univ. of Rochester, New York, 1965.
- Juchau, M.R. and Zachariah, P.K.: Comparative Studies on the Oxidation and Reduction of Drug Substrates in the Human Placenta versus Rat Hepatic Microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 24: 227-233, 1975.
- Kavlock, R.J., Chernoff, N., Rogers, E., White House, D., Carver, B., Gray, J. and Robinson, K.: An Analysis of Fetotoxicity Using Biochemical Endpoints of Organ Differentiation. *Teratology*, 26: 183, 1982.
- Kimmerle, G.: Subchronic Inhalation Toxicity of Azinphosmethyl in Rats. *Arch. Toxicol.*, 35: 83-89, 1976.
- Klinger, W. and Muller, D.: Developmental Aspects of Xenobiotic Transformation. *Environ. Health Perspect.*, 18: 13-23, 1976.
- Landauer, W.: Uber Die Entwicklungsmechanischen und Genetische Ursachen des Coloboms und Andereu Embryonaler Augenmissbildungen, *Albrecht van Graefes Arch. Ophthalmol.* 129: 268, 1932.
- MacMahon, B.: Association of Congenital Malformation of the Heart with Birth Rank and Maternal Age. *Br. J. Soc. Med.*, 6: 178-182, 1952.
- McCracken, G.H. Jr. and Jones, L.G.: Gentamycin in the Neonatal Period. *Am. J. Dis. Child.* 120: 524-533, 1970.
- Monie, I.W., Nelson, M.M. and Evans, H.M.: Abnormalities of the Urogenital System of Rat Embryos Resulting from Maternal Pteroglutamic Acid Deficiency, *Anat. Rec.* 120: 119, 1954.
- Monie, I.W., Takacs, E. and Warkany, J.: Transposition of Great Vessels and Other Cardiovascular Abnormalities in Rat Fetuses Induced by Trypan Blue. *Anat. Rec.*, 156: 175. 1974.

- Namba, T.: Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus Compounds and Its Clinical Effects. *Bull. Wild. Hlth. Org.*, 44: 289, 1971.
- Neale, M.G. and Parke, D.V.: Effects of Pregnancy on the Metabolism of Drugs in the Rat and Rabbit. *Biochem. Pharmacol.* 122: 1451, 1973.
- Neims, A.H., Warner, M., Loughman, P.M. and Asanda, J.V.: Developmental Aspects of the Hepatic Cytochrome P-450 Monooxygenase System. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 61: 427-444, 1976.
- Oliver, H. Lowry, Nira, J., Rosebrough, A., Lewis Farr and Rose, J. Randall; Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent, *J. Biol. Chem.*, 193: 265-275, 1951.
- Paul, W.J. Peters.: Double Staining of Fetal Skeletons for Cartilage and Bone, Methods in Prenatal Toxicology, 153-154, 1977.
- Robert, J.: Sex-Linked Microphthalmia Sometimes Linked with Mental Deficiency, *Br. Med. J.* 2: 1213, 1937.
- Rubsaamen, H.: Missbildungen am Zentralnervensystem Von Tritonen Durch Allgemeinen Sauerstoffmangel bei Normaldruck, Wilhelm Roux'Arch. *Entwicklungsmech. Org.* 143: 615, 1948.
- Shaffer, C.B. and West, B.: The Acute and Subacute Toxicity of Technical 0,0-dimethyl, S-2-diethylaminoethyl Phosphorothioate Hydrogen Oxalate (Tetram<sup>R</sup>). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2: 1-13, 1960.
- Sjogren, T. and Larsson, T.: Microthalmos and Anophthalmos with or without Coincident Oligophrenia. *Acta Psychiatr. Neurol., Suppl.* 56, pp. 1-103, 1949.
- Strong, R.M.: The Order, Time and Rates of Ossification of the Albino Rat Skeleton. *Am. J. Anat* 36: 313, 1936.
- Takano, K. and Nishimura, H.: Congenital Malformations Induced by Alloxan Diabetes in Mice and Rats, *Anat. Rec.* 158: 303, 1967.
- Vermooten, J.: A New Etiology for Certain Types of Dilated Ureters in Children. *J. Urol.* 41: 455, 1939.
- Walker, P., Weichsel, M.E., Fisher, D.A., Guo, S.M. and Fisher, D.A.: Thyroxin Increases Nerve Growth Factor Concentration in Adult Mouse Brain. *Science*, 204: 427, 1979.
- Waynforth, H.B.: Vital Statistics and Miscellaneous Information. Experimental and Surgical Technique in the Rat. Academic Press, New York, P. 244, 1980.
- Werthemann, A. and Reiniger, M.: Uber Augenentwicklungsstörungen bei Rattenembryonen Durch Sauerstoffmangel in der Fruhschwangerschaft, *Acta.* (Basel), 11: 329, 1950.
- Wilson, J.G.: Current Status of Teratology, Handbook of Teratology, Vol. 1, Plenum Press, New York, 47-74, 1977a
- Wilson, J.G.: Current Status of Teratology, Handbook of Teratology, Vol. 1, Plenum Press, New York, 59, 1977b.
- Wilson, J.G. and Fraser F.C.: Altered Biosynthesis, Handbook of Teratology (Vol. 2), Plenum Press, New York, 106, 1977.
- Wilson J. and Karr, J.: Effects of Irradiation on Embryonic Development. I.X-Rays on the Tenth Day of Gestation in the Rat. *Am. J. Anat.* 88: 1, 1951.
- Woo, D.C. and Hoar, R.M.: "Apparent Hydronephrosis" as a Normal Aspect of Renal Development in Late Gestation of Rats: The Effects of Methyl Salicylate.

*Teratology*, 6: 191, 1972.

Worden, A.N., Wheldon, G.H., Noel, P.R.B. and Mawdesley, Thomas, I.E.: Toxicity of Gusathion for the Rat and Dog, *Toxicol, Appl. Pharmacol.* 24: 405-412, 1973.

## Azinphos-methyl이 랫트 태아에 미치는 기형학적 연구

조명행·이창업·이영순

서울대학교 수의과대학

**요약** : azinphos-methyl을 S. D. 랫트에 투여하여 기형이 유발되는지의 여부와 태아의 기관형성 및 자궁내에서 태아의 발달에 미치는 영향을 알아보기 위하여 무처치의 negative control군, 수도물을 경구투여한 sham control군, 이미 기형효과가 있는 것으로 알려진 aspirin투여의 positive control군, 그리고 azinphosmethyl 0.094 mg/kg, 0.4 mg/kg 및 1.5 mg/kg 투여군으로 나누어 각군 30마리씩으로, 임신 6~15일 사이에 경구투여한 결과는 다음과 같다. 즉, 모체의 체중증가율은 임신 7~14일, 즉 약물투여기에 aspirin 투여군과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 현저한 감소를 보였다( $p < 0.01$ ). 모체의 장기무게는 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 간장의 절대무게비가 유의성( $p < 0.05$ ) 있는 감소를 보였으며, 신장의 절대 및 상대무게비는 aspirin 군에서 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), 또 난소의 절대 및 상대무게비는 aspirin 투여군( $p < 0.01$ )과 azinphos-methyl 전처치군( $p < 0.05$ )에서 유의성 있게 증가하였다. 모체 간장의 단백질량은 aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 현저히 감소되었다( $p < 0.01$ ). 모체의 배아와 태자에 대한 관찰 결과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 암수의 비율에 있어 현저하게 증가( $p < 0.01$ ) 했으며, 체중은 aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 고도의 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였고, azinphos-methyl 0.4 mg/kg 투여군에서도 현저하게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 그리고 미숙태자와 흡수태자는 aspirin군에서, 죽은 태자수는 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 유의성 있게 증가하였다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). 태자의 장기에서 나타난 기형은 aspirin과 azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군 공히 횡격막에서 횡격막 천공, 두부에서 무안구증, olfactory bulb의 확장, 수두뇌, 그리고 3뇌실과 측뇌실의 결손, 심장에서 좌심실벽 위축, 심첨확장 등이 유의성( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) 있게 관찰되었으며, 특히 횡격막, 심장 및 안구등에 높은 기형 발생율을 보였다. 또 태자의 골화지연은 두개골에서 후두골, 접형골, 구개, 흉골에서 4번째 흉골편, 검상돌기, 척추에서 경추, 흉추, 미추, 전·후지골, 중족골에서 관찰되었다. 한편, 자연 분만시킨 태자의 사망율은

azinphos-methyl 1.5 mg/kg 투여군에서 negative control군에 비해 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 높음을 알 수 있었으며, 체중도 역시 현저하게 ( $p < 0.01$ ) 감소하였고, 발육지표중 pivoting, 체모형성, 청각능력, 시각능력, 사지근육 발달정도 및 고환하강시기 등에서 고도의 유의성 ( $p < 0.01$ )이 관찰되었다.