

임신 랫트의 페놀 노출에 따른 태자의 발육 지연효과

정 문 구

한국화학연구소 안전성연구부
(1994년 5월 12일 접수)

Fetal growth retardation induced by maternal exposure to phenol in the rat

Moon-koo Chung

Korea Research Institute of Chemical Technology,
Toxicology Research Center
(Received May 20, 1994)

Abstract: This study was carried out to investigate the potential of phenol to induce embryotoxicity in the Sprague-Dawley rat. Seventy mated rats were distributed among three treated troupes, a vehicle control group and a negative control group. Phenol was at dose levels of 20, 60 and 180mg/kg/day administered by gavage to pregnant rats three times per day from days 7 to 12 of gestation. All dams were subjected to the caesarean section on day 20 of gestation. At 120mg/kg, dams exhibited decreased locomotivity. In addition, both weight reduction and retarded ossification of fetuses were observed. There were no signs of maternal toxicity or embryotoxicity at 20 and 60mg/kg.

The results show that phenol induces fetal growth retardation at maternally subtoxic dose in rats.

Key words : phenol, fetal growth retardation, rats

서 론

페놀(phenol; monohydroxy benzene)은 제조, 설비, 자동차 공업등에 널리 이용되는 공업용 페놀 수지의 원료일 뿐만 아니라 살충제, 의약품, 크레졸, 아닐린등 유기화합물의 제조와 연고, 로션등의 방부제로써 사용된다. 이러한 페놀은 사람과 포유동물에 있어서 경피, 경구 및 흡입등의 경로로 신속히 흡수되는데 인간노출의 주요경로는 페놀방류에 따른 오염된 식수의 섭취를 들 수 있다¹.

1991년 3월 우리나라의 모전자회사에 의해 야기된 낙동강 페놀 방류사건은 세인을 경악케 했고 오염된 식수를 마셨던 많은 사람들 중 특히 임신부들에게서 페놀의 배아(태자)독성효과, 즉 유산 및 기형유발 가능성이

있다는 추측이 제기된 적이 있다.

선진국의 경우 미국 Wisconsin에서는 1974년도에, 그리고 영국 Dee강유역에서는 1984년도에 이미 페놀 유출사건을 체험한 바 있다^{2,3}. 사건 당시 오염된 식수를 마신에 따라 입과 목구멍의 염증, 설사, 흑색뇨등의 증상을 나타낸 희생자들을 대상으로 페놀 노출과 인체 독성효과와의 상관성을 조사하기 위한 역학적 조사(epidemiological study)가 시작되었고 실험동물을 이용한 페놀의 일반 독성학적 영향에 관한 연구가 세계도처에서 실시되어 이미 보고된 바 있다^{4,6}. 그러나 환경 오염물질인 페놀이 임신부 또는 임신동물에 미치는 유해작용에 관한 기초연구는 전세계적으로 매우 미흡한 상태에 있다. 따라서 본 연구에서는 유해물질 페놀에 관한 전임상 기초데이터(pre-

clinical basic data)의 확립을 목적으로 임신 랫트에 페놀을 실제 인체노출 경로와 동일하게 경구투여한 후에 페놀의 배아 및 태자독성 발현여부를 조사하였다.

재료 및 방법

시험물질: 본 시험에는 독일 Merck사로부터 구입한 결정형의 순수페놀(Lot No: 029 k3593500)이 사용되었다. 페놀의 구조식은 C_6H_6O 이고 분자량은 94.11이다. 경구투여시 페놀은 멸균증류수에 용해(용해도: 100%)시켜 사용하였다.

실험동물 사육환경: 실험동물은 한국화학연구소 안전성연구부 실험동물 육종실(대전직할시 유성구 장동 100)로부터 입수한 Sprague-Dawley 랫트(SPF)를 사용하였다. 9주령의 수컷 70마리와 암컷 140마리를 입수한 후 일주일간의 검역 및 순화를 거친 뒤 1:2로 교배시켜 질구의 정충관찰로 임신확인된 암컷 70마리를 실험에 사용하였다.

본 시험은 온도 $23 \pm 3^\circ C$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기횟수 13~18회/hr., 조명시간 12시간(오전 7시~오후 7시), 조도 200~300Lux로 설정된 동물실에서 실시되었다. 시험기간중 사료는 실험동물용 고형사료(제일사료(주))를 방사선 조사(2.0 Mrad)멸균하여, 그리고 물은 상수도수를 자외선 유수살균기로 소독시킨 후 자유섭취시켰다.

투여량의 설정과 시험군의 구성: 100, 180, 320 및 580mg/kg의 4개 용량으로 예비시험을 실시한 바, 580mg/kg군에서는 모든 모동물들이, 320mg/kg군에서는 3마리(50%)가 사망했고 180mg/kg이상의 용량군에서는 투여직후 경련, 호흡축박 및 운동성 감소가 관찰되었다. 그리고 태자 체중은 100 및 180mg/kg군에서 각각 2.94 및 2.73g으로써 대조군의 평균체중 3.3g보다 현저히 낮았다. 이를 기초로 180mg/kg/day를 고

용량으로 정하고 공비 3으로 중용량 및 저용량을 60 및 20mg/kg/day로 설정하였으며 그외에 매체(멸균 증류수) 대조군과 음성대조군을 두었다.

투여방법 및 투여기간: 경구투여용 존대를 이용하여 기관형성기 전반기(임신 7일부터 임신 12일까지)동안 1일 3회 연속 경구투여하였다. 투여액은 임신 7일째의 체중을 기준으로 산출하였다.

관찰 및 검사항목

일반증상관찰: 시험기간중 1일 1회 모동물의 일반증상, 중독증상 및 사망유무에 대하여 관찰하였다.

체중측정: 각 군의 전 어미동물에 대하여 임신 0, 7, 12, 17 및 20일째에 체중을 측정하였다.

부검: 각 군의 모든 임신동물들을 임신 20일째에 부검하여 체표, 체강, 흉강 및 복강의 전장기에 대하여 육안적 검사를 실시하였다.

제왕절개: 각 군의 모든 모동물들을 임신 20일째에 제왕절개하여 임신황체수, 착상수, 생존태자수, 흡수배아(태자)수, 생존태자의 성별, 생존태자의 개체별 체중 및 자궁중량을 측정하였다.

태자의 외표검사: 생존태자를 자궁에서 적출한 후 즉시 외표이상의 유무에 대하여 관찰하고 왼쪽 자궁각의 난소축에서 번호를 매겨 흡수번호는 골격 검사에 그리고 쪽수번호는 내부장기 검사에 사용하였다.

골격검사: 각 배당 생존태자를 5% 포르말린에 고정 한 후 변형된 Dawson법⁷⁾에 따라 골격표본을 제작하여 골격이상 유무 및 골화상태에 대하여 검사하였다⁸⁾.

내부장기 검사: 각 배당 생존태자를 Bouin액에 고정 한 후 두부 및 복부는 Wilson법⁹⁾, 흉부는 현미해부법¹⁰⁾에 의하여 내부장기 이상유무를 검사하였다.

통계학적 분석: 얻어진 시험자료에 대한 통계분석은 다중비교법을 실시하였다. 일원배치분산분석(ANOVA)을 실시하여 $p < 0.05$ 이면 Dunnett 혹은 Scheffe검정법을 이용하였다. 시험자료가 빈도수를 나타낼 때에는 Kruskal-Wallis(H)검정($p < 0.05$)을 실시하고 순위화한 자료를 이용한 Dunnett형의 검정 혹은 Scheffe형 검정을 행하였다. 출현율 및 백분율에 대한 시험자료는 자료의 정리로써 표현되거나 혹은 순위화한 H검정을 실시하였다. 태자에 대한 시험자료는 성비를 제외하고 한배에서 나온 태자들의 평균체중, 빈도수(황체수, 흡수배아수, 사망태자수)를 이용하여 통계분석하였다. 성비에 대한 분석은 chi-square 검정을 실시하였다.

전체적으로 검정의 유의수준은 0.01 혹은 0.05에서 검사하였으며 위의 검정에 이용된 package program으로는 SAS ver 6.04를 사용하였다.

Table 1. Experimental design for embryotoxicity study of phenol in rats

Group	Dose (mg/kg/day)	Volume (ml/kg)	No of mated animals(females)
Vehicle control	0	10	14
Phenol	20	10	14
	60	10	14
	180	10	14
	-	-	14
Negative control	-	-	14

결 과

모동물에 미치는 영향

일반증상 : 모동물의 일반증상 관찰시 180mg/kg군에서 투여직후 운동성 감소, 호흡촉박 및 경련이 약

30분동안 관찰되었을 뿐 그밖의 군에서는 어떠한 이상 증상도 나타나지 않았다. 180mg/kg군에서 나타난 상기 소견들은 시험물질의 영향으로 사료되었다.

체중 : 모동물의 체중과 증체량에 있어서 각 투여군과 매체대조군간의 유의차는 인정되지 않았다(Table 2).

Table 2. Body weight development of dams during the pregnancy period

Dose(mg/kg)	Vehicle control	Phenol			Negative control
		20	60	180	
No of animals	11	11	12	10	12
DAY 0	263.3±23.9	260.3±22.3	263.7±21.9	253.4±22.5	265.5±16.4
DAY 7	294.9±22.1	292.3±27.5	296.8±23.9	289.8±23.9	295.5±19.1
DAY 12	308.1±24.8	309.8±24.5	308.0±24.7	289.5±18.4	317.5±19.7
DAY 17	346.4±40.2	353.4±26.6	353.7±24.2	329.2±20.2	359.0±19.8
DAY 20	398.1±34.7	395.8±28.9	396.8±23.9	378.2±22.0	405.2±27.6
△DAY 7-20 ^{a)}	103.2±23.4	103.5±17.5	100.0±20.9	88.4± 8.4	109.8±24.4
△DAY 0-20 ^{b)}	134.8±28.7	135.5±19.1	133.1±20.1	124.8±11.8	139.6±28.8
△DAY 0-20 φ uterus ^{c)}	60.1±25.6	67.2±11.8	62.6±17.6	57.4±17.2	68.5±12.4

* Values are Mean±S D.

^{a)} body weight day 20-day 7

^{b)} body weight day 20-day 0

^{c)} (body weight day 20-uterine weight)-body weight day 0

Table 3. Caesarean section data of dams

Dose(mg/kg)	Vehicle	Phenol			Negative
	control	20	60	180	control
No of dams	11	11	12	10	12
Corpora lutea(Mean±S D)	17.18±1.60	16.91±1.76	17.50±3.23	17.90±1.97	16.67±2.99
Implantation(Mean±S D)	16.09±1.81	14.64±2.94	15.17±4.06	15.80±0.92	14.92±4.56
% to corpora lutea(Mean±S D)	93.69±5.99	86.75±15.88	88.55±22.09	89.14±10.05	86.06±23.55
Fetal deaths(resorptions±dead fetuses)	14	13	16	16	12
Resorptions	13	13	14	16	10
Early	13	12	14	14	9
Late	0	1	0	2	1
Dead fetuses	1	0	2	0	2
Live fetuses					
Male/Female	79/84	66/82	87/79	66/76	81/86
Litter size(Mean±S D)	14.82±1.60	13.45±2.81	13.83±3.19	14.20± 2.53	13.92±4.32
% to implantations(Mean±S D)	92.36±6.44	92.35±15.88	92.26±7.05	89.63±13.74	94.10±8.81
Sex ratio(Male/Female)	0.94	0.80	1.10	0.87	0.94
Body weight of live fetuses(g)					
Male(Mean±S D)	3.20±0.18	3.25±0.28	3.23±0.25	2.65±0.16**	3.26±0.33
Female(Mean±S D)	3.04±0.25	3.08±0.24	3.07±0.26	2.82±0.20**	3.13±0.28
Placental weight(g)	0.50±0.05	0.52±0.06	0.51±0.03	0.53±0.05	0.59±0.16

** indicates significant difference at p<0.01 level when compared with vehicle control group.

부검조건 : 모든 군의 임신동물의 부검시 어떠한 특이소견도 발견되지 않았다.

태자에 미치는 영향

제왕절개 성적 : 제왕절개시 조사된 황체수, 착상수, 흡수배아수, 사망태자수 및 성비는 모든 투여군에서 매체대조군에 대해 유의성을 나타내지 않았다. 암수 태자의 체중은 180mg/kg군에서 매체대조군에 비해 유의성있는 감소를 나타냈다. 또한 자궁 중량에 있어서 각 투여군과 매체대조군과의 유의차는 인정되지 않았고 모든 군에서 어떠한 외표기형도 관찰되지 않았다(Table 3). 180mg/kg군에서 관찰된 태자 체중의 감소는 시험물질의 투여에 기인한 소견으로 판단되었다.

내부장기 검사 : 임신 20일째 적출한 태자의 내부장기검사시 60mg/kg군에서무안구증(anophthalmos)과 구개열(cleft palate)이 각각 1례씩 관찰되었고 180mg/kg군에서는 구개열(celeph palate)이 1례 나타났다. 그리고 음성대조군에서는 외측 및 제3뇌실의 확장(dilatation of lateral and 3rd ventricle)이 1례 관찰되었다(Table 4). 그런데 상기 기형 소견들은 발현율이 매우 낮아 시험물질에 의한 영향으로 인정되지 않았다. 그리고 매체대조군에서 20, 60, 180mg/kg 및 음성대조군의 순으로 신우확장(dilatation of renal pelvis)은 각각 1, 3, 1, 1 및 2례씩, 요관확장(dilatation of ureter)은 각각 0, 2, 2, 1 및 2례씩 그리고 신우확장 및 요관확장은 각각 0, 1, 0, 1 및 0례씩 관찰되었는데(Table 4)은 이들은 자연발생적인 소견들으로써¹¹ 시험물질에 의

한 변화는 아니었다.

골격검사 : 랫트 태자의 골격조건은 신체적 기능의 영향여부, 골격형성 정도등에 따라서 기형(malformation), 변이(variation) 및 골화지연(retardaion)으로 구분된다.

임신 20일째에 적출한 태자의 골격검사시 매체대조군에서는 말늑골단소(shortened 13th rib), 늑골유착(fused ribs) 및 말늑골결손(absence of 13th rib) [기형]이 7례(8.3%), 파상형 늑골(wavy ribs) [변이]이 1례(1.2%) 그리고 흉골분절의 이분(cleaved sternbrae), 흉추추체의 이분(bicentric thoracic vertebral body) 및 아령형 흉추추체(dumbbell-shaped thoracic vertebral body) [골화지연]가 8례(9.4%) 관찰되었다.

20mg/kg군에서는 아령형 흉골분절(dumbbell-shaped sternbrae), 아령형 흉추 및 요추추체 [골화지연]가 5례(6.5%) 나타났다.

60mg/kg군에서는 말늑골단소, 두정골 및 두정간골의 불완전골화(incomplete ossification of os parietale and os interparietale) [기형]가 10례(11.8%), 요늑(14th rib) [변이]이 1례씩(1.2%), 그리고 흉추추체의 이분, 아령형 흉추추체, 천문확장(enlarged fontalelle), 후두상골의 골화지연(delayed ossification of os supraoccipitale), 아령형 흉추추체, 흉추추체의 이분 및 흉골분절의 이분 [골화지연]이 10례(11.8%) 관찰되었다.

180mg/kg군에서는 부유늑골(flying rib) 및 말늑골결손(absence of 13th rib) [기형]이 6례(8.5%), 요늑[변

Table 4. Visceral findings in fetuses

Dose(mg/kg)	Vehicle	Phenol			Negative
	control	20	60	180	control
No of fetuses examined	78	71	81	71	81
No of fetuses with anomalies(%)	0(-)	0(-)	2(2.5)	1(1.4)	1(1.2)
Anophthalmos			1	0	0
Cleft palate			1	1	0
Dilatation of lateral and third ventricle			0	0	1
No of fetuses with variations(%)	1(1.3)	6(8.5)	3(3.7)	3(4.2)	4(4.9)
Dilatation of renal pelvis	1	3	1	1	2
Dilatation of ureter	0	2	2	1	2
Dilatation of renal pelvis and ureter	0	1	0	1	0

Table 5. Skeletal findings in fetuses

Dose(mg/kg)	Vehicle control	Phenol			Negative control
		20	60	180	
No of fetuses examined	85	77	85	71	86
No of fetuses with anomalies(%)	7(8.2)	0(-)	10(11.8)	6(8.5)	1(1.2)
Fused ribs	1		0	0	0
Flying rib	0		0	1	0
Shortened 13th rib	5		5	0	0
Absence of 13th rib	0		0	5	0
Absence of 13th rib(L), shortened 13th rib(R)	1		0	0	0
Absence of 13th rib, shortened 13th rib, absence of 8th thoracic vertebral arch	0		0	0	1
Incomplete ossification of os interparietale	0		4	0	0
Incomplete ossification of os parietale and os interparietale	0		1	0	0
No of fetuses with variations(%)	1(1.2)	0(-)	1(1.2)	1(1.4)	2(2.3)
14th rib	0		1	1	0
Wavy ribs	1		0	0	1
Asymmetric sternebrae	0		0	0	1
No of fetuses with retardations(%)	8(9.4)	5(6.5)	10(11.8)	9(12.7)	7(8.1)
Cleaved sternebrae	2	0	0	0	3
Dumbbell-shaped sternebrae	0	3	0	0	0
Bicentric thoracic vertebral body	2	0	1	4	2
Dumbbell-shaped thoracic vertebral body	4	1	2	1	2
Dumbbell-shaped thoracic and lumbar vertebral body	0	1	0	0	0
Bicentric thoracic vertebral body, dumbbell-shaped thoracic vertebral body	0	0	0	2	0
Bicentric lumbar vertebral body, dumbbell-shaped thoracic vertebral body	0	0	0	1	0
Enlarged fontanelle	0	0	1	1	0
Enlarged fontanelle, delayed ossification of os supraoccipitale	0	0	4	0	0
Enlarged fontanelle, delayed ossification of os supraoccipitale, dumbbell-shaped thoracic vertebral body	0	0	1	0	0
Delayed ossification of os supraoccipitale, bicentric thoracic vertebral body, cleaved sternebrae, dumbbell-shaped thoracic vertebral body	0	0	1	0	0
Degree of ossification					
No of sacral and caudal vertebrae	7.2±0.3	7.2±0.5	7.2±0.4	6.4±0.6**	7.3±0.7

* L = left, R=right

** indicates significant difference at P<0.01 level when compared with vehicle control group.

이)이 1례(1.4%), 그리고 흉추 및 요추추체의 이분, 아령형 흉추추체 및 천문확장[골화지연]이 9례(12.7%) 발견되었다.

또한 음성대조군에서는 말늑골 결손, 말늑골 단소 및 8번 흉추추체의 결손 [기형]이 1례(1.2%), 파상형 늑골 및 비대칭 흉골분절(asymmetric sternbrae) [변이]이 2례(2.3%), 그리고 흉골분절의 이분, 흉추추체의 이분 및 아령형 흉추추체[골화지연]가 7례(8.1%) 관찰되었다(Table 5).

상기 소견들 중에서 20mg/kg군을 제외한 모든 군에서 소수 예로써 관찰된 말늑골 단소등의 기형은 경기형(minor anomaly)에 속하는 소견들으로써 모독성(maternal toxicity)의 결과로써 나타날 수도 있으나 본 연구에서는 자연발생적으로 나타난 것으로 사료되었다.

역시 20mg/kg군을 제외한 모든 군에서 나타난 요늑, 파상형 늑골등의 변이는 무처치 동물에서도 일정한 낮은 빈도로 출현하는 일반소견들이고 모든 군에서 비교적 높은 비율로 나타난 골화지연은 태자발육지연(fetal growth retardation)의 지표로써 발현율에 있어서 매체대조군과 각 투여기간의 유의차는 인정되지 않았다. 반면에 천미추의 골화 진행 도는 180mg/kg군에서 매체대조군에 비해 통계학적으로 유의성있게 감소하였다(Table 5).

고 찰

폐놀은 대표적인 환경 오염물질의 하나로써 우리나라에서는 하천수등 식수원의 수질검사시 측정해야 할 기준항목으로 설정되어 있다. 1991년 3월 경북 구미시의 옥계천을 통하여 낙동강에 폐놀이 유출됨에 따른 식수 오염사고를 계기로 폐놀이 임신반부에 미치는 독성 영향을 파악하고자 본 연구에서는 임신 랫트를 이용하여 폐놀의 배아 및 태자독성 발현능력(embryo-/fetotoxic potential)을 조사하였다.

폐놀은 인간과 랫트에 있어서 동일하게 체내 간장효소에 의해 폐놀 글루쿠로나이드(phenol glucuronide), 폐놀 황산염(phenol sulfate)등으로 분해된다. 그런데 폐놀의 경구노출시 반감기는 인간의 경우 3.5시간인데 반하여, 랫트에 있어서는 높은 초회통과효과(first pass effect) 때문에 약 20분 정도로 매우 짧다¹. 따라서 본 연구에서는 인체상황에 근접한 toxicokinetics를 얻기 위하여 보고된 여러가지 방법들¹² 중에서 1일 3회 반복 투여법을 채택하였다.

연구결과중 180mg/kg군에서 경련, 호흡축박, 운동성 감소등의 소견이 투여직후 잠시동안 나타나 경미한 모독성(maternal toxicity)이 발현된 것은 명백하지만 모동물의 체중증가억제는 관찰되지 않았다. 역시 180mg/kg군의 암수 태자에서 관찰된 체중의 감소는 폐놀의 투여에 기인한 자궁내 발육지연효과(intrauterine growth reardation effect)로써 간주된다. 이는 본 연구와는 다른 투여경로를 채택했던 Minor와 Becker¹³ 그리고 Jones-Price¹⁴의 연구보고와 일치하는데 Minor Becker는 임신 Sprague-Dawley 랫트에 0, 20, 63 및 200mg/kg의 용량으로 폐놀을 임신 12~14일째에 복강 투여한 후 200mg/kg군에서 태자 체중이 억제됨을 관찰하였고 Jones-Price등은 폐놀을 0, 30, 60 및 120mg/kg의 용량으로 CD 랫트에 기관형성기 동안 음수 급여한 뒤에 태자 체중이 용량상관성 있게 감소함을 발견하였다.

랫트 태자골격의 천미추수는 화학물질에 의해 유도될 수 있는 골화지연(retarded ossification)의 평가를 위한 가장 적합한 양적인 지표로 알려져 있다¹⁵. 따라서 본 연구에서는 랫트 태자 천미추의 골화상태를 조사한 바, 폐놀의 투여에 기인한 골화지연을 관찰할 수 있었다. 이로써 태자 발육지연의 지표인 태자 체중과 골화가 동시에 감소하였는데, 이는 진통·해열제인 salicylamde 투여 후 랫트 태자의 체중과 골화상태의 상관성을 조사한 Knight와 Roe¹⁶등의 보고와 일치한다.

수질 검사시 폐놀의 기준치는 0.005mg/l 이하로써 1일 1인 음수소비량을 2리터로 계산할 때 1인당 1일 허용치는 0.01mg이다. 본 연구에서 랫트의 1일 폐놀 섭취량은 체중 300g, 1일 3회 투여를 기준으로 계산할 때 60mg/kg군의 경우 54mg이다. 이는 1인당 1일 허용치의 약 5400배로써 상기 농도에서는 어떠한 배아 및 태자독성도 관찰되지 않았는데 그보다 3배 높은 180mg/kg 즉 1인 1일 허용치의 16200배에서는 태자의 발육지연(growth retardation)이 야기되었다. 태자의 발육지연 효과는 일반적으로 모독성(maternal toxicity)의 결과로 나타난다고 한다¹⁷. 본 연구에서는 모동물의 체중 증가 억제는 관찰되지 않았으나 투여 직후 가역적인 일반증상들이 매우 짧게 나타난 것으로 미루어 볼 때 모독성으로 간주될 수 있는 비특정인자(non-specific factor)가 작용한 것으로 사료된다.

결론적으로 말해서 본 시험에 의한 폐놀의 무해용량(no observed effect level)은 랫트 모동물과 태자에 있어서 공히 60mg/kg(수질검사 기준치의 약 5400배)인 것으로 사료되며 폐놀은 랫트 태자에 있어서 기형 또는 치사가 아니라 발육지연을 유발함을 알 수 있었다.

그런데 폐놀은 상수도원수 중에서 염소와 결합되면

chlorophenol, trichlorophenol, pentachlorophenol등이 생성될 수 있어 추후 이들 화합물에 대한 생식독성평가를 수행하고자 한다.

결 론

Sprague-Dawley 랫트를 이용하여 폐놀의 배아 및 태자 독성발현 여부를 조사하였다. 고미 확인된 70마리의 랫트를 무처리 대조군과 0, 20, 60 및 180mg/kg의 용량으로 임신 7일부터 임신 12일까지 1일 3회 연속 강제 경구투여 하였으며 임신 20일째에 제왕절개하여 태자를 적출하였다.

180mg/kg투여군의 경우 모동물에서는 투여 후 잠시동안 운동성 감소, 호흡축박 및 경련이 나타났고 태자에 있어서는 체중감소와 골화지연이 관찰되었다. 20 및 60mg/kg투여군에서는 어떠한 배아 및 태자 독성증상도 나타나지 않았다.

이상의 결과에서 폐놀은 랫트에 있어서 경미한 모독성 용량에서 태자의 발육지연을 유발함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Bruce RM, Santodonato J, Neal MW. Summary review of the health effects associated with phenol. *Toxicol Ind Health* 1987; 3(4): 535-568.
2. Baker EL, Landrigan PJ, Bertozzi PE, et al. Phenol poisoning due to contaminated drinking water. *Arch Environ Health* 1978; 33: 89-94.
3. Fawell JK, Hunt S. The miscellaneous oxygenated compounds. In: *Environmental toxicology-Organic pollutants* 1988; 399-406.
4. Deichmann WB, Witherup S. Phenol studies, VI: The acute and comparative toxicity of phenol and o-, m- and p-cresols for experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 80: 233-240.
5. Warner MA, Harper JV. Cardiac dysrhythmias associated with chemical peeling with phenol. *Anesthesiology* 1985; 62: 366-367.

6. Sullivan JB, Ert MV. Alkylbenzene solvents and aromatic compounds. In: *Hazardous Materials Toxicology*. Sullivan JB, Krieger GR. eds. Williams & Wilkins 1982; 1093-1104.
7. Dawson AB. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Technol* 1926; 1: 123-124.
8. Lorke D. Evaluation of skeleton. In: *Methods in prenatal toxicology*. Neubert, et al. eds. George Thieme Verlag Stuttgart 1977; 145-172.
9. Wilson JG, Warkany J. *Teratology, Principles and Techniques*. The University of Chicago Press 1972; 1-277.
10. Nishimura K. A microdissection method for detecting thoracic visceral malformations in mouse and rat fetuses. *Cong Anom* 1974; 14(1): 23-40.
11. Morita H, Ariyuki F, Inomata N, et al. Spontaneous malformations in laboratory animals; Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong Anom* 1987; 227: 147-206.
12. 정문구. 화학물질의 생식독성평가에 있어서 고려해야 할 요소, 한국독성학회지 1991; 7(2): 257-265.
13. Minor JL, Becker BA. A comparison of the teratogenic properties of sodium salicylate, sodium benzonate and phenol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 19: 373.
14. Jones-Price C, Ledoux TA, Reel JR, et al. Teratologic evaluation of phenol in CD rats. *Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute, NTIS, Springfield, VA* 1983; PB83-247726.
15. 정문구, 김정란, 한상섭 등. ICR 마우스와 SD 랫트의 제왕절개 태자에 있어서 체중과 골화와의 상관성. 한국 실험동물학회지 1993; 9: 57-64.
16. Knight E, Roe D. Effect of salicylamide and protein restriction on the skeletal development of the rat fetus. *Teratology* 1978; 18: 17-22.
17. Manson JM, Kang YJ. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. In: *Principles and methods of toxicology*. Hayes W, et al. eds, New York: Raven press 1989; 311-359.