

## 새로운 반합성 Rifamycin 유도체 KTC-1의 랫트 주산기 및 수유기 시험

김종춘 · 정문구\* · 한상섭 · 노정구

한국화학연구소 안전성연구센터

### Perinatal and Postnatal Study of KTC-1, a New Semisynthetic Rifamycin Derivative, in Rats

Jong-Choon Kim, Moon-Koo Chung\*, Sang-Seop Han and Jung-Koo Roh

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-606, Korea

(Received March 25, 1995)

(Accepted April 12, 1995)

**ABSTRACT :** A perinatal and postnatal study of KTC-1, a new semisynthetic rifamycin antituberculous drug, was conducted in Sprague-Dawley rats. Dosages of KTC-1 0, 12, 27.6, and 63.5 mg/kg/day were administered to dams orally by gavage from day 17 of gestation to day 21 of lactation. All pregnant rats were allowed to deliver naturally for postnatal examination of their offspring. At 63.5 mg/kg/day, weakness, dark-red discharge around eyes, a loss in body weight, and a decrease in food and water consumption were observed in dams. An increase in the weight of adrenal gland and spleen, and a decrease in the weight of kidney and heart were also found. An increase in neonatal deaths during the lactation period, a loss in body weight, a delay in physical development, a decrease in traction ability, an increase in the number of errors and the time required for the multiple T-maze trial were found in F1 offspring. In addition, an increase in the incidence of visceral variations and retarded ossification were observed in F1 4 day old rats. An increase in the incidence of skeletal anomalies was seen in F2 fetuses. There were no signs of maternal toxicity or embryotoxicity at 12 and 27.6 mg/kg/day. From the results mentioned above, it can be concluded that the no-effect dose levels (NOELs) for dams, F1 offspring, and F2 fetuses are 27.6 mg/kg/day.

**Key Words :** KTC-1, Antituberculous drug, Perinatal and postnatal study, Rats.

## I. 서 론

Rifampicin은 뛰어난 항균력과 빠른 체내 확산력 및 저독성 등의 특성을 가진 우수한 항결핵성 항생제로서 결핵 치료제로 널리 이용되고 있다(Maggi 등, 1966; Schlossberg, 1983).

실험동물의 경우 랫트와 마우스에 있어서 rifampicin을 기관형성기 동안 고용량으로 연속투여하면 태아의 기형을 유발하고(Jager 등, 1974; Steen과 Stainton-Ellis, 1977), *in vitro* 시험조건하에서는 랫트 배아(embryo)의 발육지연을 야기할 수 있다고 한다(Greenaway와 Fantel, 1983). 그러나 rifampicin이 임신 말기 및 수유기에 노출될 때 태아와 신생아에 미치는 독성학적 영향에 관한 연

구보고는 없는 실정이다. 사람의 경우 임신기간동안 rifampicin으로 치료를 받은 임신부의 신생아는 복강내 출혈성 질환을 일으킬 수 있다고 하였으나(Egermont 등, 1976), 미국 소아과학회 의약품위원회(1983)는 수유시 투약을 허용하고 있다.

KTC-1은 현재 종근당(주) 연구소(서울특별시 구로구 신도림동 410)에서 개발중에 있는 반합성 rifamycin계 항결핵성 항생제로서 대표적인 동일계 약물인 rifampicin의 결점을 보완하기 위해서 합성되었다(Arioli 등, 1981).

본 연구는 화학물질의 생식독성학적 스크리닝(reproductive-toxicological screening)의 일환으로서 새로운 반합성 rifamycin인 KTC-1을 랫트의 임신말기에서부터 이 유시까지 투여하여 모동물 및 차세대 동물에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실시하였다. 본 시험은 의약품등

\*To whom correspondence should be addressed.

의 독성시험기준(국립보건안전원, 1988)과 일본독성시험 기준(Yakugyo Jiho Co., 1984)에 준하여 실시하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험물질

본 시험에는 종근당(주) 연구소에서 합성한 KTC-1을 사용하였다. KTC-1의 구조식은 3-[[4-cyclopentyl-1-piperazinyl]imine]methyl}rifamycin SV이며 적갈색의 결정 또는 결정성 분말형 물질로서 물에 난용성이다. 0.2% CMC용액에 시험물질을 용량별로 각각 막자사발에서 잘 교반시킨 후 사용하였으며 3일 단위로 조제하였다.

### 2. 실험동물 및 사육환경

본 시험에는 한국화학연구소 안전성연구부 실험동물육종실(대전광역시 유성구 장동 100)로부터 입수한 Sprague-Dawley 랫트(SPF)를 사용하였다. 10주령의 암수 각각 150마리를 입수하여 1주일간의 검역 및 순화를 거친 뒤 1:1로 교배시켜 질도말에서 정자를 확인한 날을 임신 0일로 정하였으며, 교미확인된 암컷 100마리를 시험에 사용하였다. 본 시험은 온도  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , 상대습도  $50 \pm 10\%$ , 환기횟수 13~18회/hr, 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시), 조도 200~300 럭스로 설정된 동물실에서 실시되었다. 시험기간중 사료는 실험동물용 고품사료(제일사료(주))를 방사선 조사(2.0 Mrad) 멸균하여, 그리고 물은 상수도수를 자외선 유수살균기로 소독시킨 후 자유섭취시켰다.

### 3. 투여량의 설정과 시험군의 구성

7, 21 및 63 mg/kg의 3개 용량으로 KTC-1의 최기형 시험(박, 1987)을 실시한 결과, 7 mg/kg군에서는 어떠한 이상소견도 관찰되지 않았으나 21 mg/kg군에서는 F1 동물의 체중이 유의성있는 감소를 나타냈다. 63 mg/kg군에서는 모동물의 체중증가 억제, 태아사망의 증가, 산자수의 감소 및 생존태아의 체중감소가 나타났고, 모동물의 분만시 사망자수의 증가가 관찰되었다. 이를 기초로 본 시험에서는 63.5 mg/kg을 고용량으로 정하여 공비 2.3으로 27.6 및 12 mg/kg 투여군을 설정하였으며, 그 밖에 매체대조군을 두었다. 각 군당 사용된 교미확인 동물수는 각각 25마리였다.

### 4. 투여방법 및 투여기간

위내로 강제경구투여하였으며, 임신 17일에서부터 분만후 21일까지 1일 1회 오전중에 연속투여하였다. 투여액은 10 ml/kg으로서 임신 17일과 분만 0, 7 및 14일의 체중을 기준으로 산출하였다.

### 5. 관찰 및 검사항목

일반증상관찰: 시험기간중 매일 동물의 일반증상, 중독증상 및 사망유무에 대하여 관찰하였다.

체중측정: 각 군의 전 동물에 대하여 임신기간중에는 임신 0, 6, 15, 17 및 20일째에 포육기간중에는 분만후 0, 4, 7, 14 및 21일째에 체중을 측정하였다.

사료 및 물섭취량: 각 군의 전 동물에 대하여 체중측정일에 사료와 물을 급여한 후 익일 잔량을 측정하여 1일 섭취량을 구하였다. 단, 포육 21일째에는 부검으로 인하여 포육 20일째에 급여한 후 익일 잔량을 측정하였다.

부검: 각 군의 모동물에 대하여 포육 21일째에 부검을 실시하였으며 간장, 신장, 비장, 심장, 흉선 및 부신의 중량을 측정하였다.

임신, 분만 및 포육관찰: 유산, 조산 및 난산 등의 이상유무를 관찰하고 임신 기간을 기록하였으며, 분만동물에 대해서는 포육 0, 4 및 21일째의 생존자수를 관찰하여 F1 동물의 4일째 생존율과 이유율을 산출하였다.

차세대동물의 검사: 각 분만동물에 대하여 출산일에 생존자수, 사망자수, 생존자의 체중, 성비 및 외표기형 발현유무 등을 조사하였다. 자연분만시켜 얻은 F1 동물은 생후 4일째에 각 어미동물에 대하여 암수 각각 4마리씩 되게 조정(한 배당 신생자수가 8마리가 안될 때에는 조정하지 않았습)하고 성장시험군, 생식시험군, 행동시험군 및 이유부검군의 4개 시험군에 암수 각각 1마리씩 속하도록 하는 후 시험을 실시하였다. 이 때 조정후 남은 F1 동물에 대해서는 골격 또는 내부장기검사를 실시하였다.

이유부검군의 동물들은 생후 21일째에 부검하여 체표, 체강, 흉강 및 복강의 전 장기에 대하여 육안적 검사를 실시하였다.

성장시험군의 동물들은 생후 0, 4, 7, 14, 21, 31, 38, 45, 52, 59 및 66일째에 암수 각각 체중을 측정하였고, 발육분화상태[이개개전(2), 피모발생(6), 절치봉출(6), 안검개열(6), 정소하강(25) 및 질개구(34)]를 관찰하였으며, 10주째에 부검하여 간장, 신장, 비장, 심장, 흉선 및 부신의 중량을 측정하였다(( )는 실시일령을 나타냄).

행동시험군의 동물에 대해서는 견인력 시험(4~21일)과 수미로 시험(8주째)을 실시하였다.

생식시험군의 암수 동물은 생후 10주째에 동일군내에서 형매교배를 피하여 동거시킨 후 교미율, 수태율 및 임

신을 등을 산출하였고, 수컷동물은 교배후에 부검하여 육안적인 검사를 실시하였다. 암컷동물은 임신 20일째에 제왕절개하여 임신황체수, 착상수, 생존태자수, 사망태자수, 흡수배아(태아)수, 생존태자의 성별, 체중 등을 조사하였다. 생존태자를 자궁에서 적출한 후 즉시 외표이상의 유무를 관찰하고, 왼쪽 자궁각의 난소축에서 번호를 매겨 흡수번호는 골격검사에, 그리고 짝수번호는 내부장기검사에 사용하였다. 내부장기검사는 각 배당 생존태자를 Bouin's 용액에 고정한 후 두부 및 복부는 Wilson 법 (Wilson과 Warkany, 1972), 흉부는 현미해부법(Nishimura, 1974)에 의하여 내부장기이상 유무를 검사하였다. 골격검사는 각 배당 생존태자를 95% 에틸알콜에 고정하여 Inouye 법(Inouye, 1976)에 따라 골격표본을 제작한 후 골격이상 유무와 골화상태에 대하여 검사하였다.

6. 통계학적 분석

얻어진 시험자료에 대한 통계분석은 SAS 프로그램 (SAS institute Inc., Ver. 6.04)을 이용하였으며, 체중, 사료 섭취량, 물섭취량 및 장기중량은 일원배치분산분석 (ANOVA)과 Dunnett 다중비교검정을, 빈도수를 나타내는 시험자료는 Kruskal-Wallis(H) 검정과 Dunnett 다중비교 검정법으로 각각 대조군과 유의차검정을 실시하였다. 태자에 대한 시험자료는 성비를 제외하고 한배에서 나온 태자들의 평균체중, 빈도수(황체수, 흡수배아수, 사망태자수)를 이용하여 통계분석하였고, 성비에 대한 분석은  $\chi^2$  검정을 실시하였으며, 출생자에 대한 시험자료는 모동물 단위로 정리하여 분석하였다. 통계학적인 유의성은 1% 혹은 5%에서 검사하였다.

III. 실험결과

1. 모동물에 대한 영향

일반증상: 모동물의 임신 및 포육기간동안 12 mg/kg군에서는 황적색 뇨가 포육 2일째에 18례(90%)가 나타났고, 익일부터는 모든 동물에서 부검시까지 관찰되었다. 27.6 mg/kg군에서는 황적색 뇨가 포육 0일째에 11례(50%)가 관찰되다가 익일부터는 전 동물에서 부검시까지 발견되었고, 황적색 피모는 전 동물에서 포육 4일째부터 부검시까지 지속적으로 관찰되었다. 또한 63.5 mg/kg군에서는 황적색 뇨가 임신 20일째에 9례(38%)가 관찰되었고 익일부터는 모든 동물에서 나타났다. 황적색 피모는 임신 21일째에 2례(8%), 포육 0일째에 8례(33%), 그리고 익일부터 포육 21일째까지는 전 동물에서 관찰되었다.

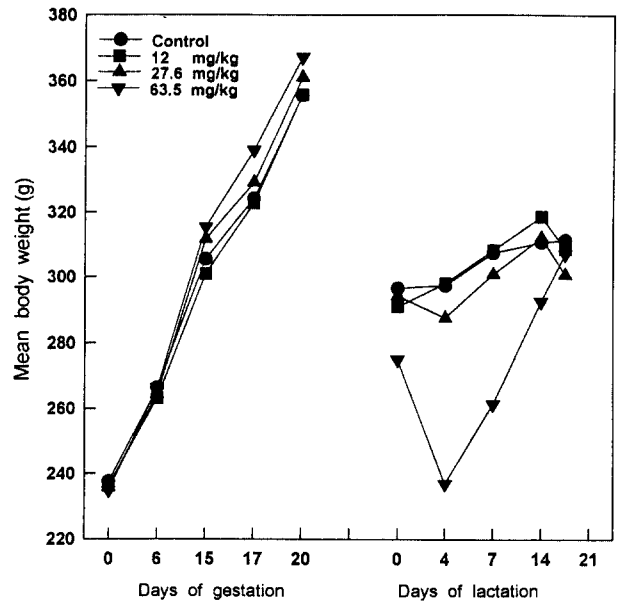


Fig. 1. Mean body weight changes during the gestation and lactation of dams treated with KTC-1.

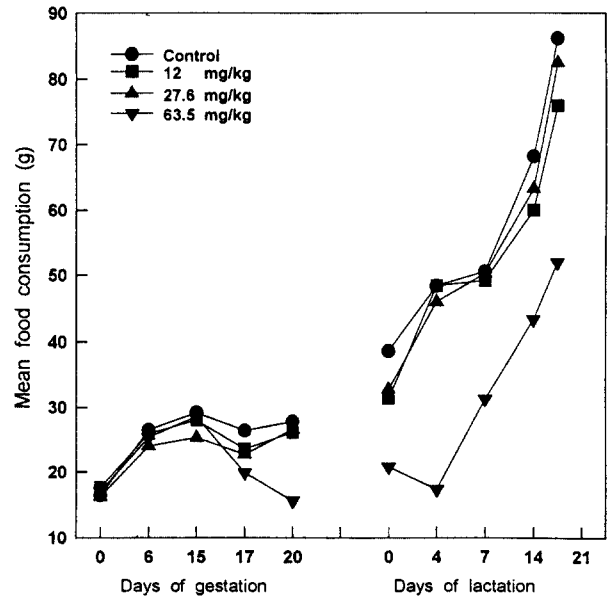


Fig. 2. Mean food consumption during the gestation and lactation of dams treated with KTC-1.

또한 허약은 포육 1일째에 2례(8%) 그리고 포육 2일째에 1례(4%)가 나타났고, 눈주위 암적색 분비물은 포육 2일과 3일째에 각각 1례(4%)씩 관찰되었다. 상기 소견들은 모두 시험물질의 투여에 기인한 것으로 사료되었다.

체중: 모동물의 체중은 63.5 mg/kg군에서 포육 0, 4, 7 및 14일째의 체중이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의성있게 감소하였는데(Fig. 1), 이는 시험물질에 의한 변화로 인정되었다.

사료섭취량: 모동물의 사료섭취량은 12 mg/kg군에서 포육 14 및 21일째에 그리고 27.6 mg/kg군에서는 임신 15, 17 및 포육 14일째에 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였다(Fig. 2). 63.5 mg/kg군에서는 시험물질 투여개시일인 임신 17일부터 포육 21일째까지의 섭취량이 대조군에 비해서 유의성있게 감소하였다. 상기 소견중 27.6 mg/kg군에서 나타난 임신 15일째의 사료섭취량 감소는 시험물질 투여이전에 일어난 것으로서 시험물질과는 무관한 우발적 소견(accidental finding)이었으며, 12 mg/kg군의 포육 21일째의 섭취량감소는 용량상관성이 없어서 시험물질의 영향으로 판단되지 않았다. 또한 12 mg/kg군의 포육 14일째와 27.6 mg/kg군의 임신 17일 및 포육 14일째의 사료섭취량은 대조군에 비하여 일시적으로 감소하였으나 정도가 경미하였고 또한 그 외의 측정일에 섭취한 사료량은 대조군과 유사한 것으로 보아 군내 몇몇 동물의 섭취량 증감에 기인한 소견으로 의미있는 변

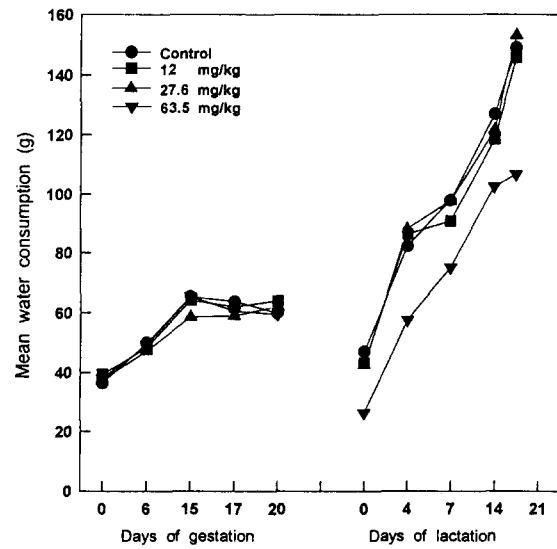


Fig. 3. Mean water consumption during the gestation and lactation of dams treated with KTC-1

Table 1. Relative organ weights of dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)			
	0	12	27.6	63.5
No. of dams	21	20	22	9
Body weight (g)	311.3±15.3	308.6±21.1	300.7±29.9	307.1±20.0
% Body weight				
Adrenal gland-left	0.014±0.002	0.013±0.003	0.014±0.003	0.017±0.004**
Adrenal gland-right	0.012±0.002	0.012±0.002	0.012±0.002	0.015±0.002**
Liver	5.580±0.365	5.119±0.415**	5.436±0.746	5.380±0.493
Kidney-left	0.343±0.029	0.350±0.026	0.355±0.037	0.314±0.019*
kidney-right	0.350±0.026	0.356±0.021	0.366±0.037	0.320±0.022**
Heart	0.359±0.030	0.353±0.029	0.341±0.043	0.326±0.035*
Thymus	0.071±0.013	0.069±0.022	0.060±0.015**	0.064±0.018
Spleen	0.190±0.028	0.203±0.030	0.194±0.031	0.223±0.030**

Values are mean ± S.D.

\*and\*\* indicate significant difference at P<0.05 and P<0.01 levels when compared with the control group.

Table 2. Reproductive and littering findings of dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)			
	0	12	27.6	63.5
No. of dams	21	20	22	24
No. of live newborns at birth	284	270	309	343
Male/female	153/131	123/147	154/155	182/161
Sex ratio(male/female)	1.17	0.84	0.99	1.31
Litter size: mean ± S.D.	13.5 ± 2.6	13.5 ± 2.9	14.0 ± 2.8	14.3 ± 3.0
No. of neonates with external anomalies	0	0	0	0
Pregnancy period(day): mean ± S.D.	22.1 ± 0.2	21.9 ± 0.5	22.0 ± 0.3	22.0 ± 0.3
Viability index <sup>a)</sup> (%): mean ± S.D.	98.1 ± 3.1	94.4 ± 9.8	96.6 ± 6.3	53.8 ± 35.8**
Lactation index <sup>b)</sup> (%): mean ± S.D.	99.4 ± 2.7	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	44.4 ± 47.2**
Delivery index <sup>c)</sup> (%)	100	100	100	100

<sup>a)</sup>No. of live youngs on day 4 of lactation/No. of live newborns at birth × 100.

<sup>b)</sup>No. of weanlings/No. of live youngs on day 4 after litter size control × 100.

<sup>c)</sup>No. of dams with live newborns/No. of pregnant animals × 100.

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

화는 아닌 것으로 판단된다. 반면 63.5 mg/kg군의 전 투여기간동안 관찰된 섭취량의 감소는 시험물질에 의한 변화로 인정되었다.

물섭취량: 모동물의 물섭취량은 12 mg/kg군에서 포육 7일째에, 27.6 mg/kg군에서는 임신 15일째에 그리고 63.5 mg/kg군에서는 포육 0일부터 21일째까지 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였다(Fig. 3). 상기 소견중 12 mg/kg군에서 관찰된 포육 7일째의 섭취량감소는 용량상관성이 인정되지 않아서 시험물질에 기인한 변화는 아닌 것으로 판단되었고, 27.6 mg/kg군에서 나타난 임신 15일째의 섭취량감소는 시험물질을 투여하기 전에 나타난 우발적 소견이었다. 반면 63.5 mg/kg군의 포육 0일부터 21일째까지 관찰된 섭취량의 감소는 시험물질에 의한 변화로 인정되었다.

부검소견: 모동물의 포육 21일째 부검시 모든 군에서 어떠한 특이소견도 관찰되지 않았다.

절대 및 상대장기중량: 모동물의 포육 21일째 부검시 측정된 주요장기의 절대중량은 12 mg/kg군에서 간장이 대조군에 비해 통계학적으로 유의성있게 감소하였고, 27.6 mg/kg군에서는 우측 부신중량의 증가와 심장 및 흉선중량의 감소가 관찰되었다. 또한 63.5 mg/kg군에서는 좌우측 부신과 비장의 유의성있는 증가와 좌우측 신장과 심장의 유의성있는 감소가 나타났다. 한편 상대중량은 12 mg/kg군의 간장과 27.6 mg/kg군의 흉선이 대조군에 비해 각각 유의성있게 감소하였다(Table 1). 또한 63.5 mg/kg군에서는 좌우측 부신과 비장의 유의성있는 증가와 좌우측 신장과 심장의 유의성있는 감소가 관찰되었다. 상기 소견들중 12 mg/kg군의 간장과 27.6 mg/kg군의 흉

선의 절대 및 상대중량감소는 용량상관성이 결핍되어 우발적인 중량변화로 생각되었으며, 27.6 mg/kg군에서 나타난 우측 부신의 절대중량증가와 심장의 절대중량감소는 군내 몇몇 동물의 중량증가에 기인한 소견으로서 시험물질에 의한 변화는 아닌 것으로 판단되었다. 반면 63.5 mg/kg군에서 관찰된 좌우측 부신과 비장의 절대 및 상대중량증가와 좌우측 신장과 심장의 절대 및 상대중량감소는 시험물질에 의한 변화로 인정되었다.

임신, 분만 및 포육관찰소견: 모동물의 임신기간과 분만에 있어서 대조군과 각 투여군과의 유의차는 인정되지 않았다(Table 2). 그러나 F1 동물의 생후 4일째 생존율과 이유율은 63.5 mg/kg군에서 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였는데, 이는 시험물질에 의한 영향으로 판단되었다.

## 2. 차세대 동물(F1)에 대한 영향

출산시 소견: 모동물의 분만시 조사된 생존자수, 사망자수, 생존자의 성비 및 외표소견 등에 있어서 대조군과 각 투여군간의 유의차는 인정되지 않았다(Table 2).

부검소견(이유부검군): 이유부검군에 속한 F1 암수동물의 생후 21일째 부검시 모든 군에서 어떠한 특이소견도 관찰되지 않았다.

일반증상(성장시험군): 성장시험군에 속한 F1 동물에 대해 출생시부터 10주째까지 일반증상관찰을 실시한 바 대조군과 12 및 27.6 mg/kg 군에서는 어떠한 특이소견도 관찰되지 않았으나 63.5 mg/kg군에서는 생후 2일째에 6례, 3일째에 4례, 4일째에 2례, 5일째에 14례, 6일째에

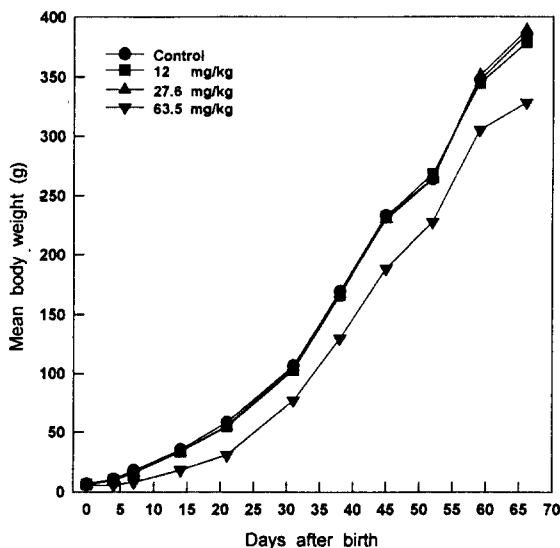


Fig. 4. Mean body weight changes of F1 male rats from dams treated with KTC-1

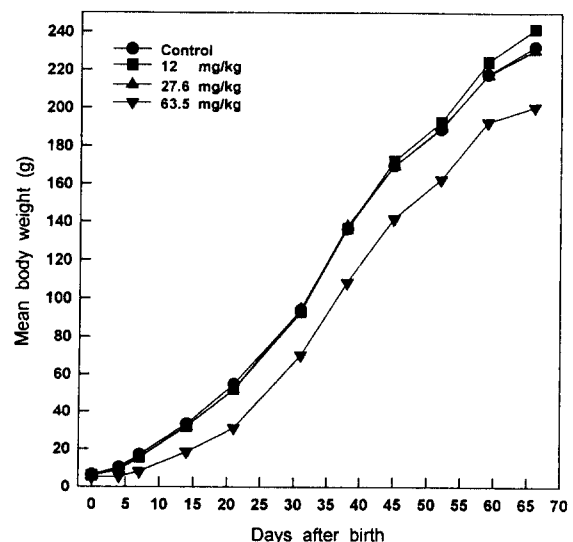


Fig. 5. Mean body weight changes of F1 female rats from dams treated with KTC-1

**Table 3.** Postnatal physical development results of F1 offspring from dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)			
	0	12	27.6	63.5
<b>Male</b>				
No. of animals tested	21	20	22	9
Auricular detachment	3.1±0.2	3.0±0.4	3.0±0.0	4.0±0.0**
Hair growth	8.3±0.5	8.7±1.0	8.6±0.7	11.0±1.7**
Incisor eruption	10.0±0.7	10.2±1.1	9.6±0.8	10.0±0.9
Eyelid opening	13.7±0.5	14.4±0.9**	13.4±0.9	14.3±1.0*
Testis descent	30.1±0.6	29.6±0.8	30.2±0.7	31.2±1.2**
<b>Female</b>				
No. of animals tested	21	20	22	9
Auricular detachment	3.0±0.0	3.1±0.2	3.0±0.0	4.0±0.0**
Hair growth	8.1±0.6	8.7±0.9*	8.4±0.7	11.4±1.3**
Incisor eruption	10.0±0.8	9.9±1.2	9.3±0.7**	9.6±0.5
Eyelid opening	13.8±0.5	13.9±1.0	13.7±0.6	14.0±0.7
Vagina opening	34~40	34~40	34~40	34~40

Values are mean±S.D. (days)

\*and \*\*indicate significant difference at P<0.05 and P<0.01 levels when compared with the control group.

**Table 4.** Traction test results of F1 offspring from dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)			
	0	12	27.6	73.5
<b>Male</b>				
No. of animals tested	21	20	22	9
Days: mean±S.D.	15.8±1.1	16.8±0.9**	16.1±1.1	18.4±1.7**
<b>Female</b>				
No. of animals tested	21	20	22	9
Days: mean±S.D.	15.6±1.1	16.7±1.0**	15.9±0.8	17.8±1.9**

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

2레 그리고 9일째에 2레의 사망동물이 나타났는데, 이는 시험물질의 영향으로 판단되었다.

체중(성장시험군): 성장시험군에 속한 F1 동물에 대해 출생시부터 10주째까지 체중을 측정한 결과 대조군과 12 및 27.6 mg/kg군의 암수동물은 정상적인 체중증가를 나타낸 반면 63.5 mg/kg군의 암수동물은 전 기간동안 대조군에 비하여 현저한 체중증가의 억제를 나타냈는데(Fig. 4, 5), 이는 시험물질의 투여에 의한 변화로 인정되었다.

분화상태(성장시험군): 성장시험군에 속한 F1 동물에 대해 분화상태를 관찰한 결과 12 mg/kg군에서는 수컷 안검개열과 암컷 피모발생이 대조군에 비하여 유의성있게 지연되었으며, 27.6 mg/kg군에서는 암컷의 절치봉출이 유의성있는 촉진을 나타냈다. 63.5 mg/kg군에서는 암수 이개개전과 피모발생 그리고 수컷 안검개열과 정소하강이 유의성있게 지연되었다(Table 3). 상기 소견중 12 mg/kg군에서 관찰된 수컷 안검개열과 암컷 피모발생의 지연 그리고 27.6 mg/kg군에서 나타난 암컷 절치봉출의 촉진은 용량상관성이 없어서 시험물질에 의한 변화는 아닌

것으로 판단되었다. 반면 63.5 mg/kg군에서 관찰된 암수 이개개전과 피모발생 그리고 수컷 안검개열과 정소하강의 지연은 시험물질에 의한 영향으로 판단되었다.

부검소견(성장시험군): 성장시험군에 속한 F1 동물에 대해 생후 10주째에 부검을 실시한 바 모든 군에서 어떠한 특이소견도 관찰되지 않았다.

장기중량(성장시험군): 성장시험군에 속한 F1 동물의 10주째 부검시 측정한 절대장기중량은 27.6 mg/kg군에서 수컷의 좌측부신이, 그리고 63.5 mg/kg군에서는 암컷과 수컷의 우측신장이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다. 상대장기중량은 63.5 mg/kg군에서 수컷의 우측부신과 흉선 그리고 암컷의 좌우측부신과 간장이 대조군에 비해 유의성있는 증가를 나타냈다. 상기 소견들중 27.6 mg/kg군의 수컷 좌측부신과 63.5 mg/kg군의 암수 우측신장의 절대중량감소는 군내 몇몇 동물에 기인한 소견으로 사료되었고, 63.5 mg/kg군에서 관찰된 몇몇 장기의 상대중량증가는 체중의 감소에 따른 상대적인 증가로 판단되었다.

**Table 5.** Water filled multiple T-maze test results of F1 offspring from dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)				
	0	12	27.6	63.5	
No. of male rats tested	21	20	22	8	
Straight channel					
Time(sec.)	First	10.7±5.4	12.2±3.3	14.4±9.5	16.4±7.9
	Second	5.8±1.4	6.4±2.8	7.5±6.4	9.0±9.7
	Third	5.3±1.5	5.7±1.7	7.1±4.4	5.9±1.0
Multiple T-maze					
Day 1	No. of SE	3.0±0.7	3.1±1.3	2.7±0.7	2.8±0.5
	No. of BE	1.4±0.9	1.8±1.3	1.2±1.0	1.5±0.9
	No. of ZE	3.4±1.3	3.9±2.3	2.4±1.2*	2.9±1.0
	Time(sec.)	65.9±26.5	75.5±35.2	58.1±18.5	63.9±21.9
Day 2	No. of SE	1.9±1.0	1.8±0.7	1.7±0.9	2.3±0.8
	No. of BE	1.0±1.0	0.9±0.8	0.9±0.9	1.3±0.4
	No. of ZE	1.0±0.9	0.8±0.8	1.2±1.4	1.7±1.5
	Time(sec.)	44.3±30.3	40.0±20.6	41.5±23.5	54.8±19.8
Day 3	No. of SE	1.3±0.8	1.3±0.8	1.1±0.6	1.7±1.3
	No. of BE	0.4±0.5	0.5±0.7	0.4±0.4	1.0±0.9*
	No. of ZE	0.3±0.3	0.4±0.4	0.3±0.4	0.8±0.7**
	Time(sec.)	28.8±12.8	27.5±14.8	27.6±9.1	42.4±25.2*
No. of female rats tested	21	20	22	9	
Straight channel					
Time(sec.)	First	11.0±3.6	13.2±6.8	12.8±7.9	14.9±8.5
	Second	6.7±5.2	8.6±2.9	6.1±2.2	6.2±1.7
	Third	5.7±2.0	6.5±4.5	6.0±2.4	6.2±3.6
Multiple T-maze					
Day 1	No. of SE	2.9±0.8	3.3±1.0	3.3±1.1	3.1±1.1
	No. of BE	1.2±0.9	1.8±1.4	1.6±1.3	1.2±1.4
	No. of ZE	2.6±1.1	3.0±1.6	3.3±1.8	2.5±1.4
	Time(sec.)	58.7±22.0	71.5±32.9	66.5±21.1	57.7±27.0
Day 2	No. of SE	1.9±0.6	2.0±0.9	2.1±1.0	2.5±0.8
	No. of BE	0.8±1.0	1.0±1.1	1.0±0.9	1.8±1.2*
	No. of ZE	0.8±0.7	1.1±0.8	1.1±1.0	1.5±0.7*
	Time(sec.)	42.1±21.6	47.1±27.3	43.6±16.1	53.8±23.6
Day 3	No. of SE	2.0±1.1	1.7±0.8	1.8±0.9	2.0±1.5
	No. of BE	1.4±1.1	0.8±0.8	0.9±0.6	1.3±1.0
	No. of ZE	0.8±1.0	0.6±0.5	0.7±1.0	0.4±0.6
	Time(sec.)	44.2±19.7	36.5±12.4	40.6±17.3	46.8±28.3

Values are mean±S.D. SE: Selecting error BE: Backing error ZE: Zone error

\*and \*\*indicate significant difference at P<0.05 and P<0.01 levels when compared with the control group.

행동기능검사(행동시험군): 행동시험군에 속한 F1 동물에 대해 견인력시험을 실시한 결과 12 및 63.5 mg/kg 군에서 암수동물의 합격일령이 각각 대조군에 비해 유의성있게 지연되었는데(Table 4), 12 mg/kg군에서의 지연 결과는 정도가 경미하고 또한 중용량인 27.6 mg/kg군의 결과는 정상인 것으로 보아 의미있는 변화는 아니었으며, 63.5 mg/kg군에서의 지연은 시험물질에 의한 영향으로 판단되었다. 수미로시험을 실시한 결과 27.6 mg/kg군에서는 수컷의 1일차 Zone error수가 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다. 또한 63.5 mg/kg군에서는 수컷의 3일차 Backing error와 Zone error수가 유의성있게 증가하였고 이로 인하여 목표지점까지의 수영시간이 지연되었으며, 암컷에서는 2일차 Backing error와 Zone error수가 유

의성있게 증가하였다(Table 5). 상기 소견중 27.6 mg/kg 군에서 관찰된 수컷의 1일차 Zone error수의 감소는 용량 상관성이 없어서 시험물질에 의한 변화는 아닌 것으로 판단되었으며, 63.5 mg/kg군에서 나타난 수컷의 3일차 Backing error와 Zone error수의 증가 및 수영시간의 지연 그리고 암컷의 2일차 Backing error와 Zone error수의 증가는 시험물질에 의한 변화로 인정되었다.

교배성적(생식시험군): 생식시험군에 속한 F1 동물을 10주째에 교배시켰을 때 교미율, 수태율 및 임신율에 있어서 대조군과 각 투여군간의 유의차는 인정되지 않았다.

제왕절개성적(생식시험군): 생식시험군에 속한 F1 모동물의 임신 20일째 제왕절개시 조사된 황체수, 착상수, 흡수배아(태아)수, 사망태자수, 생존태자수, 생존태자의

**Table 6.** Visceral and skeletal findings in F2 fetuses from dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)			
	0	12	27.6	63.5
Visceral examination				
No. of fetuses examined	128	124	118	47
No. of fetuses with anomalies(%)	0	1(0.8)	0	1(2.1)
Dilatation of the lateral ventricle	0	1	0	0
Enlarged kidney	0	0	0	1
No. of fetuses with variations(%)	4(3.1)	3(2.4)	1(0.5)	3(6.4)
Dilatation of the renal pelvis	2	1	1	3
Dilatation of the ureter	2	3	0	2
Skeletal examination				
No. of fetuses examined	137	130	128	52
No. of fetuses with anomalies(%)	0	1(0.8)	0	4(7.7)**
Shortened 13th rib	0	1	0	4
No. of fetuses with variations(%)	4(2.9)	0	1(0.8)	0
Wavy ribs	0	0	1	0
Lumbar(14th) rib	4	0	0	0
No. of ossification centers: mean $\pm$ S.D.				
Sternebrae	4.8 $\pm$ 0.6	4.6 $\pm$ 0.7	5.0 $\pm$ 0.7	5.0 $\pm$ 0.6
Metacarpals in both forelimbs	6.4 $\pm$ 0.7	6.5 $\pm$ 0.9	6.5 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 0.8
First phalanges in both forelimbs	1.1 $\pm$ 3.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.6
Metatarsals in both hindlimbs	8.1 $\pm$ 0.7	7.9 $\pm$ 0.1	8.0 $\pm$ 0.7	8.0 $\pm$ 0.0
First phalanges in both hindlimbs	1.1 $\pm$ 3.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Sacral and caudal vertebrae	8.0 $\pm$ 2.5	7.2 $\pm$ 0.7	7.5 $\pm$ 0.5	7.3 $\pm$ 0.4

\*\*indicates significant difference at  $P < 0.01$  level when compared with the control group.

**Table 7.** Visceral and skeletal findings in F1 4 day old rats from dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment(mg/kg/day)			
	0	12	27.6	63.5
Visceral examination				
No. of pups examined	53	50	62	24
No. of pups with anomalies	0	0	0	0
No. of pups with variations(%)	2(3.8)	3(6)	4(6.5)	6(25)**
Dilatation of the renal pelvis	1	3	3	6
Dilatation of the ureter	2	2	2	3
Skeletal examination				
No. of pups examined	53	45	64	21
No. of pups with anomalies(%)	0	0	2(3.1)	0
Shortened 13th rib	0	0	2	0
No. of pups with variations(%)	0	0	0	2(9.5)
Lumbar(14th) rib	0	0	0	2
No. of ossification centers: mean $\pm$ S.D.				
Sternebrae	6.0 $\pm$ 0.0	6.0 $\pm$ 0.0	6.0 $\pm$ 0.0	6.0 $\pm$ 0.0
Metacarpals in both forelimbs	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0
First phalanges in both forelimbs	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0
Metatarsals in both hindlimbs	10.0 $\pm$ 0.0	10.0 $\pm$ 0.0	10.0 $\pm$ 0.0	10.0 $\pm$ 0.0
First phalanges in both hindlimbs	10.0 $\pm$ 0.0	10.0 $\pm$ 0.0	10.0 $\pm$ 0.0	10.0 $\pm$ 0.0
Sacral and caudal vertebrae	24.3 $\pm$ 0.7	24.2 $\pm$ 1.4	24.2 $\pm$ 1.3	18.6 $\pm$ 3.3**

\*\*indicates significant difference at  $P < 0.01$  level when compared with the control group.

체중, 성비 등은 모든 투여군에서 대조군에 비해 유의성을 나타내지 않았다.

### 3. 태자(F2)에 대한 영향

내부장기검사(F2): 생식시험군에 속한 F1 모동물을 제왕절개하여 얻은 F2 태자에 대하여 내부장기검사를 실시한 결과 12 mg/kg군에서는 측뇌실확장(dilatation of the lateral ventricle)이 1례 관찰되었고, 63.5 mg/kg군에서는 신



장비대(enlarged kidney)가 1례 나타났는데(Table 6), 이들은 기형(malformation)에 속하는 소견이지만 발현율이 낮아 시험물질에 기인한 영향은 아닌 것으로 판단되었다. 신우확장(dilatation of the renal pelvis)과 요관확장(dilatation of the ureter)은 모든 군에서 소수예씩 관찰되었는데, 이들은 자연발생적인 소견(Morita 등, 1987; Manson과 Kang, 1989)으로써 시험물질에 의한 영향은 아니었다.

골격검사(F2): 랫트 태자의 골격소견은 기능장애 유발 여부와 골화정도 등에 따라서 기형, 변이(variation) 및 골화 지연(retardation)으로 구분된다. 임신 20일째에 적출한 F2 태자에 대하여 골격검사를 실시한 결과 12 mg/kg군에서는 경기형(minor anomaly)에 속하는 말늑골 단소(shortened 13th rib)가 1례 나타났고, 27.6 mg/kg군에서는 변이인 파상형 늑골(wavy ribs)이 1례 관찰되었는데(Table 6), 이는 발현율이 낮아 자연발생적인 소견으로 판단되었다. 반면 63.5 mg/kg군에서는 말늑골 단소가 4례(8%) 나타났는데, 이는 시험물질에 의한 영향으로 판단되었다.

#### 4. 조정후 남은 랫트(F1, 4일령)에 대한 영향

내부장기검사(F1): 생후 4일째에 조정후 남은 F1 동물에 대해 내부장기검사를 실시한 결과 신우확장과 요관확장이 대조군에서는 각각 1 및 2례씩, 12 및 27.6 mg/kg군에서는 각각 3 및 2례씩 그리고 63.5 mg/kg군에서는 6 및 3례씩 나타났다(Table 7). 상기 소견중 12 및 27.6 mg/kg군에서 관찰된 소견은 발현율이 낮아 자연발생적인 소견으로 사료되었고, 63.5 mg/kg군에서 나타난 소견은 변이발현율이 대조군에 비해 유의성있게 증가하여 시험물질의 투여에 기인한 소견으로 인정되었다.

골격검사(F1): 생후 4일째에 조정후 남은 F1 동물에 대하여 골격검사를 실시한 결과 대조군과 12 mg/kg군에서는 어떠한 이상도 나타나지 않았고, 27.6 mg/kg군에서는 말늑골 단소가 2례 관찰되었다(Table 7). 63.5 mg/kg군에서는 요늑(lumbar rib)이 2례 나타났고, 천미추의 골화점수가 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였다. 상기 소견중 27.6 mg/kg군에서 나타난 말늑골 단소와 63.5 mg/kg군에서 관찰된 요늑은 자연발생적인 소견으로 판단되었고, 63.5 mg/kg군에서 발견된 천미추의 골화점수 감소는 시험물질의 영향으로 사료되었다.

## IV. 고 찰

KTC-1은 현재 종근당(주) 연구소에서 개발중에 있는 항결핵성 항생제로서 동일계의 대표적인 항결핵제 rifampicin의 결점을 보완한 반합성 rifamycin유도체이다. 이러

한 KTC-1을 0, 12, 27.6 및 63.5 mg/kg의 용량으로 Sprague-Dawley계통의 랫트에 임신 17일부터 포육 21일까지 경구투여하여 모동물의 일반상태와 차세대 동물의 성장 및 기능발달에 미치는 영향을 조사하였다.

모동물의 일반상태 관찰시 모든 투여군에서 나타난 황적색 뇨와 황적색 피모는 고용량으로 갈수록 그 발생예와 정도가 증가하였는데, 이는 경구적으로 투여된 적갈색의 시험물질이 상피조직으로 침착되거나 요중으로 배설됨으로서 나타난 것으로 시험물질에 의한 독성소견으로 판단되지 않는다. 63.5 mg/kg군에서 포육초기에 관찰된 허약과 눈주위 암적색 분비물은 분만 스트레스 등을 원인으로 생각할 수도 있으나 대조군에서는 나타나지 않은 것으로 보아 본 시험에서는 시험물질의 투여에 따른 모독성(maternal toxicity)의 결과로 사료된다.

모동물의 체중, 사료 및 물섭취량의 측정시 63.5 mg/kg군에서 관찰된 사료섭취량의 감소는 시험물질에 의해 야기된 식욕부진증(anorexia), 대사장애, 소화장애 등의 결과로서 시험물질 투여기간인 임신 17일부터 포육 21일까지의 전 기간동안 사료섭취량이 감소하였으며 이로 인하여 물섭취량의 감소와 함께 체중증가의 억제가 나타난 것으로 판단된다.

모동물의 장기중량 측정시 63.5 mg/kg군에서 관찰된 소견중 부신 및 비장중량의 증가는 KTC-1의 랫트 만성 독성시험(김, 1988)에서도 관찰된 것으로 부신중량의 증가는 시험물질이 생체내에서 독성작용을 나타냄에 따라 글루코코르티코이드 등의 부신피질 호르몬이 과다하게 분비됨으로서 생겨난 부종화(edematization) 현상으로 사료되며, 비장중량의 증가는 시험물질의 투여에 따라 면역작용의 활성화에 기인된 소견으로 추정된다. 신장과 심장중량의 감소는 병리조직소견이 없어서 단정하기는 어려우나 시험물질의 투여에 의하여 실질세포의 비가역적인 손상이 일어난 것으로 사료된다.

모동물의 포육기간중 63.5 mg/kg군에서 나타난 F1 동물의 생후 4일째 생존율과 이유율의 감소는 모동물이 시험물질의 투여에 따라 허약, 눈주위 암적색 분비물, 체중증가의 억제, 사료 및 물섭취량의 감소 등의 독성발현으로 인하여 포육능력이 저하된 것이 직접적인 원인으로 판단된다.

성장시험군에 속한 F1 동물의 일반증상 관찰시 63.5 mg/kg군에서 포육기간중에 나타난 사망동물 30례(62.5%)는 부검시 위내의 유즙함량이 극히 적은 것으로 보아 모동물이 시험물질의 투여에 의해 독성발현과 함께 수유능력을 일부 또는 완전히 상실함으로써 야기된 것으로 판단된다.

사람에 있어서 rifampicin은 모체 혈중농도의 12~33%

가 태반을 통하여 태아에게 이행한다고 한다(Kenny 와 Strates, 1981). 성장시험군에 속한 F1 동물의 체중측정시 63.5 mg/kg군에서 관찰된 출생시 생존자의 체중감소는 태반을 통과한 시험물질의 자궁내 발육지연효과 (intrauterine growth retardation effect)로서 이것은 *in vitro* 시험조건하에서 랫트배아의 발육지연을 야기한다는 Greenaway와 Fantel(1983)의 연구결과와 일치한다. 생후 4일째부터 부검시까지의 체중증가 억제는 모유를 이행한 시험물질의 발육지연효과와 모동물의 수유능력감소 등을 원인으로 고려할 수 있다. 그런데 미국 소아과학회 의학 품위위원회(1983)는 rifampicin이 모유를 통하여 1~3 µg/ml 정도가 분비되지만 이로 인한 유아의 독성영향은 보고된 바가 없다고 하며 또한 수유시에도 투약을 허용하고 있다. 이것으로 미루어 보아 rifampicin과 동일계 유도체인 KTC-1이 수유를 통하여 F1 동물의 성장에 많은 영향을 끼쳤다고 단정하기는 어려우며, 출생시의 체중감소와 모동물의 수유능력저하가 체중증가의 억제에 주된 원인으로 판단된다.

성장시험군에 속한 F1 동물의 분화상태 관찰시 63.5 mg/kg군에서 나타난 암수 이개개전 및 피모발생 그리고 수컷 안검개열과 정소하강의 지연은 F1 동물의 체중증가 억제와 상관하며, 특히 정소하강의 지연은 KTC-1의 랫트 만성독성시험(김, 1988)에서도 관찰된 고환의 위축과 연관되는 특이소견으로서 시험물질이 F1 태자의 원시성세포(primordial germ cell)에 작용하여 차세대 동물에 표출된 것으로 추정된다.

행동시험군에 속한 F1 동물의 견인력시험에 있어서 63.5 mg/kg군의 함격일령 지연은 체중증가 억제 등의 발육지연으로 인하여 근력의 발달이 지연됨으로서 나타난 결과로 판단된다. 수미로시험의 경우 63.5 mg/kg군에서 관찰된 Backing error와 Zone error수의 증가 및 수영시간의 지연은 태반 또는 모유를 통하여 F1 동물로 이행한 시험물질이 대뇌피질의 해마(hippocampus)의 기능장해를 일으켰거나 또는 발육지연에 기인한 결과로 추정되며 추후 이에 대한 연구가 필요한 것으로 판단된다.

생식시험군의 모동물을 제왕절개하여 얻은 F2 태자의 골격검사시 63.5 mg/kg군에서 관찰된 말뚝골 단소는 경기형에 속하는 소견으로서 자연발생적으로 나타날 수도 있으나 본 시험에서는 모독성의 결과로 나타난 비특정 최기형효과(non-specific teratogenic effect)인 것으로 추정된다.

낮은 빈도의 변이는 보통 시험물질과 무관하게 자연발생적으로 나타날 수도 있지만 그 발현율이 현저히 높거나 용량상관성있게 나타날 경우 시험물질에 의한 독성효과로 간주되는데, 생후 4일째에 조정하고 남은 F1 동물의

내부장기검사시 63.5 mg/kg군에서 신우확장(25%)과 요관확장(13%)이 높은 발현율을 나타냄으로서 KTC-1이 변이유도물질임을 알 수 있었다.

골화지연은 태자의 체중감소와 마찬가지로 시험물질에 기인한 태자의 발육지연효과로서 평가되는데, 정 등(1993)의 보고에 의하면 SD 랫트에 있어서 천미추의 골화진행도가 시험물질에 의해 유도될 수 있는 발육지연효과에 가장 적합한 지표라고 한다. 생후 4일째에 조정하고 남은 F1 동물의 골격검사시 63.5 mg/kg군에서 타 골격부위와는 달리 천미추의 골화점수가 감소하였는데, 이것은 F1 동물의 체중감소와 상관되는 발육지연효과로서 상기의 보고와 일치하였으며, KTC-1이 천미추의 칼슘화 장애를 유발하는 것으로 판단되었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 본 주산기 및 수유기시험에 의한 KTC-1의 무해용량(NOEL)은 모동물, 차세대 동물 및 F2 태자에 있어서 27.6 mg/kg/day 이라고 사료된다.

## 감사의 말씀

시험물질 KTC-1을 제공해 주신 중근당 중앙연구소와 본 시험을 수행하는 데 많은 도움을 주신 김성훈, 이상준, 서정은씨께 감사를 드립니다.

## 참고문헌

- Arioli, V., Berti, M., Carniti, G., Randisi, E., Rossi, E. and Scotti, R. (1981): Antibacterial activity of DL 473, a new semisynthetic rifamycin derivative. *J. of Antibiot.*, **34**, 1026-1032.
- Committee on drugs, American Academy of Pediatrics. (1983): The transfer of drugs and other chemicals into breast mil. **72**, 375-383.
- Egermont, E., Logghe, H., Van de Casseye, W., Casteele-Van Daele, M., Jaeken, J., Cosmans, J., Verstraete, M. and Renaer, M. (1976): Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr. Belg.* **29**, 87-90.
- Greenaway, J.C. and Fantel, A.G. (1983): Enhancement of Rifampin teratogenicity in cultured rat embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **69**, 81-88.
- Inouye, M. (1976): Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by alcian blue and alizarin red S. *Cong. Anom.*, **16**, 171-173.
- Jager, E., Merker, H.J. and Bass, R. (1974): Investigations on the mode of teratogenic action of high doses of rifampicin. *Teratology*, **10**, 312.
- Kenny, M.T. and Strates, B. (1981): Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug*

- Metab. Rev., **12**(1), 159-218.
- Maggi, N. *et al.* (1966): Rifampicin, a new orally active rifamycin. *Chemotherapia*, **11**, 285.
- Manson, J.M. and Kang, Y.J. (1989): Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. In: Principles and methods of toxicology. Hayes ed., Raven Press, New York, p. 331-359.
- Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Kagawa, Y., Miyamoto, M. and Watanabe, T. (1987): Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.* **27**, 147-206.
- Nishimura, K. (1974): A microdissection method for detecting thoracic visceral malformation in mouse and rat fetuses. *Cong. Anom.*, **14**(1), 23-40.
- Schlossberg, D. (1983): Tuberculosis. Praeger monographs in infectious disease. Vol. 2, Praeger Scientific, New York, p. 73-75.
- Steen, J.S.M. and Stainton-Ellis, D.M. (1977): Rifampicin in pregnancy. *Lancet*, **2**, 604-605.
- Wilson, J.G. and Warkany, J. (1972): Teratology, Principles and Techniques. The University of Chicago Press, p. 1-277.
- Yakugyo Jiho Co. (1984): Toxicity test guideline: Collection of notifications related to the pharmaceutical affairs laws(IV), Japan.
- 국립보건안전원 (1988): 의약품등의 독성시험기준. 국립보건안전연구원, 예규 제 10호.
- 김형진 (1988): 화학물질의 안전성평가연구(VII): 랫트에 있어서 KTC-1의 52주간 만성독성시험. 과학 기술처, p. 1-76.
- 박종일 (1987): 화학물질의 안전성평가연구(VI): 랫트에 있어서 KTC-1의 최기형시험. 과학기술처, p. 76-97.
- 정문구, 김정란, 한상섭, 노정구 (1993): ICR 마우스와 SD 랫트의 제왕절개태자에 있어서 체중과 골화와의 상관성. 한국실험동물학회지. **9**(1), 57-64.