

S.D. Rats를 이용 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane의 아만성 흡입독성 연구

김현영*, 이성배, 임철홍, 김철우¹, 정용현,
한정희, 전운석, 최수영¹, 강대봉¹, 이용묵

산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터
¹연세대학교 의과대학 내과학교실 및 알레르기연구소

Study on Subchronic Inhalation Toxicity of 1, 1-dichloro-1-fluoroethane using S.D. Rats

Hyeon-yeong Kim*, Sung-bae Lee, Cheol-hong Lim, Cheol-woo Kim¹,
Yong-hyun Chung, Jeong-hee Han, Yoon-Seok Zeon, Soo-young Choi¹,
Dae-bong Kang¹ and Yong-mook Lee

Industrial Chemicals Research Center, Industrial Safety and Health Research Institute, Daejeon, Korea
¹Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

There were no specific effects for test materials on Sprague-Dawley (S.D.) rats in clinical symptoms, amounts of food intakes, weight changes, laboratory findings, and pathology after whole body 1,1-Dichloro-1-fluoroethane (used as coolant, metal cleaner and solvents) exposure (0, 1,500, 3,000, and 6,000 ppm) for 13 weeks (6 hour/day, 5 days/week). However, the loss of capillary vessels in eyeball (pupil) was observed in a female rat among 6,000 ppm group. Though there was a tendency for MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) in rat to be decreased ($p < 0.05$), it was not regarded as abnormal because the values were within normal limits. In asthma-stimulation related evaluations, there was also a tendency for inflammatory cell counts in bronchoalveolar lavages to be increased. But it had no statistical significance, and also no dependency on sex and the exposed concentration. Based on this result, the non observed effect level (NOEL) induced by 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane inhalation was evaluated in groups with 3,000 ppm below (S.D. Rats, 13 weeks). Finally, it was concluded that the short term exposal of 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane is not considered as a asthma stimulant by inhalation despite of some study limitations such as test animals use and short-term exposure.

Key words : 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane, Inhalation toxicity, Organic solvents, HCFC-141b, CFC, HCFC,
흡입독성, 세정제

서 론

* To whom correspondence should be addressed.

Tel: 042-863-8183, E-mail: k89135@kosha.net

1, 1-Dichloro-1-fluoroethane (DCFE)은 1940년

대 흡입 마취제의 일종으로 연구, 개발되었으나 최근에는 이 물질이 휘발성이 강하고 금속의 세정 및 전자부품의 표면 백화방지 효과가 크다는 장점을 지니고 있어 정밀부품이나 전자부품의 세정제로 널리 이용되고 있다.

DCFE는 HCFC-141b, 디클로로플루오로에탄, 1-플루오로-1,1-디클로로에탄, 플루오로디클로로에탄, 이소트론(R) 141B 등으로도 명명되며, 분자식은 $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{F}$ ($\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}$), CAS No. 1717-00-6, 분자량 116.95의 휘발성이 강한 무색 액체이다. 융점은 -103.5°C , 비점 32.0°C , 비중 1.23 (25°C), 물에는 소량 용해하며 증기밀도는 4.0(공기=1)로 휘발성이 강한 물질이다. 따라서 취급시 폭발 위험으로 인하여 열, 화염, 스파크 등 점화원을 격리하고 혼합 금지물질인 염기, 금속, 산화제 등과의 접촉도 피해야 한다.

DCFE의 반수치사 농도(LC₅₀)는 62,000 ppm (Rat), 노출 기준은 500 ppm (TWA), 800 ppm (ST-EL)로 권장하고 있으며(MDL Information System Inc., 1999), 최근까지 밝혀진 유해성 연구 자료들을 보면 혈압 강하 및 부정맥 등의 부작용이 보고되어 마취 등의 임상에 활발히 이용되지 못하였다(Robbins, 1946; Sucking, 1957). 그러나 냉매, 세척제, 흡입 의약품의 추진제 또는 금속 탈지제로 많이 쓰이는 chlorofluorocarbons (CFCs)이 대기 오존층을 파괴하는 영향이 있음이 밝혀진 이후, 대체 물질로 DCFE를 포함한 hydrochlorofluorocarbons (HCFCs) 물질들이 활발히 연구되고 있으며 이러한 물질의 유해성에 대한 연구가 진행되고 있다(Dekant, 1996). 그러나 DCFE도 대기 오존층을 파괴하는 물질로 확인되었으며 이로 인해 사람의 자외선 과다노출로 피부암과 백내장을 일으키는 원인이 된다. 따라서 이 물질은 2015년까지 사용이 금지되며, 개발도상국에서는 2039년까지 허용되고 2040년부터는 전면 사용이 금지되는 물질로 분류되어 있다(Vienna, 1985; montreal, 1987).

DCFE의 독성시험에서 고농도 장기간 흡입(20,000 ppm, 104주)시 설치류에서 고환의 중앙형성과 같은 부작용이 나타났으나, 이는 실험동물의 주령 증가에 따라 나타나는 홀몬의 변화에 의한 것으로 확인되었으며 실제 독성으로 인한 인체에 미치는 효과는 크지 않은 것으로 판단하였다(Turnbull 등, 1994; Millischer 등, 1995; Brock 등,

1995). 현재까지 DCFE를 포함한 HCFCs 화합물은 인체에 유해성은 낮은 것으로 알려져 있으나 생체내 대사와 이에 따른 부작용 등 독성반응에 대한 연구는 충분하지 못한 상태이다(Anders, 1991).

Astier 등(1997)은 탈지 탱크를 청소하는 근로자에서 DCFE 흡입에 의한 사망사례를 보고한 바 있으며, 이는 환기가 잘 안되는 폐쇄 탱크 안에 고농도의 DCFE에 노출되어 호흡 부전 및 심장운동성 정지가 나타난 것으로 조사되었다. 본 물질은 CFCs의 대체물질로 하여 세정제 및 유기용제로 산업현장에서 많이 사용되고 있으나 작업환경 노출기준이 설정되어 있지 않으며, 흡입시 생체에 미치는 영향 검토 등 안전성 평가 자료가 매우 부족한 실정이다.

최근에는 우리 국내에서도 DCFE를 이용 금속 세척작업을 하는 근로자에서 기관지 천식이 발생되었고 그 원인으로 DCFE가 의심물질로 보고된 바 있으며(안연순 등, 1998), Malo 등(1984)은 프레온 가스를 흡입한 사람에서 천식이 유발된 사례가 있었으나 직업성 천식 또는 그와 유사한 호흡기 염증성 질환이 DCFE가 직접 원인물질로는 밝혀진 사례는 없다고 하였다.

따라서 본 연구는 OECD guidelines for testing of chemicals (OECD, 1981)와 김현영 등(1999)이 사용한 시험법으로 S.D. Rats를 이용 DCFE를 1일 6시간, 주 5일, 13주간 전신반복 노출에 의한 흡입 독성시험을 통하여 실험동물의 임상적, 혈액 및 혈액생화학적, 병리조직학적 영향을 시험하여 생체에 미치는 유해성을 평가하고, 작업환경 관리를 위한 MSDS자료와 노출기준 설정의 기초자료로 활용하고자 하였다. 또한 실험방법에 따른 제한성(사용동물, 노출기간)은 있으나 DCFE가 기관지 천식과 같은 호흡기 폐실질의 염증성 질환을 일으킬 수 있는지도 확인해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 시험물질 및 실험동물

시험물질인 1,1-Dichloro-1-fluoroethane은 미국 Allied Signal사의 Genetron 141b (Lot No. ES0021B, ES0063A, 순도 99.5%)를 사용하였으며 대조물질은 HEPA filter를 통과시켜 정화된 청정

Table 1. Environmental condition in inhalation chamber during the experiment

Items	Chamber 0 (Control)	Chamber 1 (1,500 ppm)	Chamber 2 (3,000 ppm)	Chamber 3 (6,000 ppm)
T (°C)	23.5±0.77	23.1±0.84	23.3±0.93	23.2±0.92
RH (%)	53.8±4.94	55.4±4.83	55.7±5.43	56.8±5.87
P (mmH ₂ O)	-10.1±0.12	-10.0±0.09	-10.0±0.21	-10.1±0.16
R (l/min)	208.0±1.46	208.6±1.36	206.9±2.80	205.0±2.36

T; Temperature, RH; Relative Humidity, P; Pressure, R; Flow Rate
All data values are expressed as total mean (for 13 weeks) ± SD.

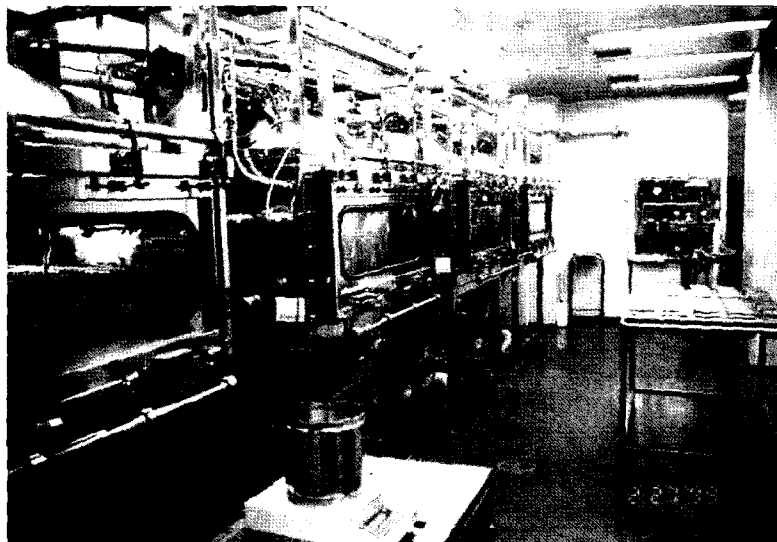


Photo 1. Exposure Inhalation chamber.

공기를 사용하였다.

실험동물은 암·수 5주령의 특정병원체 부재 동물 (Specific Pathogen Free, SPF) Sprague-Dawley (SD) Rats를 대한동물실험센터에서 분양받아 barrier system의 동물사육실에서 1주간 순화시킨 후 건강하고 발육 양호한 동물을 사용하였다. 군 분리시 동물의 체중은 수컷 179.2±16.85 g, 암컷 154.0±9.08 g이었다.

2. 동물관리 및 사육환경

순화 후 체중을 지표로 하여 노출군 별 체중 편차가 최소화 되도록 실험 군을 분리하고, 1대조군 3단계의 시험물질 노출군으로 분리한 후 4대의 흡입챔버 (inhalation chamber)내 5연식 금망 케이지를 이용 군별, 동물별로 각각 개별 수용하여 실험

하였다. 실험 기간중 챔버내 환경측정 결과는 Table 1과 같았다.

실험동물에 공급되는 사료는 실험동물용 멸균 사료 (제일제당 주식회사)를, 음수는 멸균 정제수를 자동급수로 하여 자유로이 섭취토록 하였다. 단, 사료공급의 경우 시험물질 노출시간에는 공급하지 않았으며 시험물질 노출 종료 후 자유로이 섭취토록 하였다.

3. 시험물질 노출방법

시험물질의 노출은 photo. 1과 같이 내부용적 1 m³의 흡입챔버 (Model No. SIS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)와 유기용제 가스발생장치 등을 이용 전신노출 하였으며, 실험 군별 시험물질 노출 농도는 0, 1,500, 3,000, 6,000 ppm으로 하여 1

일 6시간, 주 5일, 13주간으로 하였다.

시험물질 가스발생은 gas generator (Model No. VG-4R, SIBATA Co., LTD, Japan)를 사용하여 온도와 압력, 공기주입으로 시험물질을 기화시킨 후 일정량을 청정공기와 혼합하여 설정농도로 조절한 후 흡입챔버 내에서 실험동물에 전신노출 시켰다.

4. 흡입챔버내 환경 Monitoring

시험물질 노출 중 각 군별 흡입 챔버내의 환경 조건들을 monitoring하였다. 온도, 습도, 압력, 환기량은 챔버내 부착된 센서와 환경제어장치 (Model No. ICS-20RG, SIBATA Co., LTD, Japan)를 이용 30분에 1회씩 측정하고, 시험물질의 농도는 자동 sampling 장치가 부착된 G.C. (Model No. GCS-14PFFS, SHIMADZU, Japan)를 이용 노출기간 중 15분 간격으로 1회씩 monitoring하였으며 그 결과를 Fig. 1과 Table 2에 표시하였다.

5. 실험동물의 군구성 및 실험내용

실험동물은 Table 3과 같이 암, 수 각 10마리를

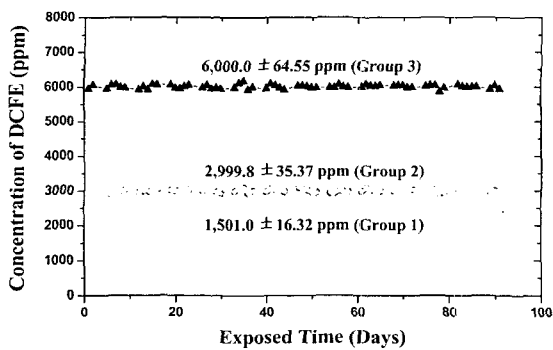


Fig. 1. Changes of concentration in inhalation chamber during the experiment.

Table 2. Concentration of 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane by exposure groups

Groups	Concentration (ppm)			
	Establishment	Upper	Lower	Mean \pm SD
Control	0	0.0	0.0	0.0 \pm 0.00
Group 1	1,500	1,549.5	1,437.6	1,501.0 \pm 16.32
Group 2	3,000	3,091.4	2,897.0	2,999.8 \pm 35.37
Group 3	6,000	6,160.5	5,848.1	6,000.0 \pm 64.55

Table 3. Experimental design on the study of 13 Weeks inhalation toxicity of organic solvent

Chemical	Group	Dose (ppm)	Sex	N	Animal No.
1, 1-Dichloro-1-fluoroethane	Group 0 (Control)	0	M	10	1001-1010
			F	10	2001-2010
	Group 1 (Low)	1,500	M	10	1101-1110
			F	10	2101-2110
	Group 2 (Medium)	3,000	M	10	1201-1210
			F	10	2201-2210
Group 3 (High)	6,000	M	10	1301-1310	
		F	10	2301-2310	

M; Male, F; Female, N; Number

한 군으로, 대조군 (0 ppm)과 1,500, 3,000, 6,000 ppm의 폭로군으로 구성하고 13주간 반복노출 후 모든 실험동물에 대해 다음과 같은 검사를 하였다.

1) 실험동물의 임상증상

검역 및 순화기간은 매일 1회 모든 동물에 대해 관찰하고, 노출기간은 매일 폭로개시 전 생사의 유무와 폭로종료 후 운동성, 외관, 피복, 피모, 황당, 부종, 출혈 등의 일반증상에 대해 관찰하였다.

2) 체중측정

동물도입과 순화 종료 후 군 분리시 체중을 측정하고, 노출기간 중에는 4주까지는 주 2회, 5주부터 13주까지는 주 1회에 걸쳐 모든 동물에 대해 체중을 측정하였다.

3) 사료 섭취량 측정

시험물질 노출기간 중 4주까지는 주 2회, 5주부터 13주까지는 주 1회에 걸쳐 모든 동물에 대해 개별적 사료 섭취량을 측정하였다.

4) 안검사

대조군 및 6,000 ppm군 암·수 각 10례에 대하여 시험물질 노출 최종일에 육안적 관찰과 각막 및 안저 검사를 하였다.

5) 병리학적검사

(1) 부검소견

시험물질 폭로 종료 후 대조군과 폭로군의 모든 동물(암, 수 각 40마리)에 대하여 ethyl ether로 마취시켜 복대동맥에서 채혈한 후 육안적으로 외관, 피부, 기관지, 뇌, 폐장, 간장, 신장, 심장, 정소

(난소), 비장, 부신 등의 병변 유무를 검사하였다.

(2) 장기중량

육안적 검사 후 모든 동물에 대해 뇌, 폐장, 간장, 신장, 정소(난소), 비장, 부신 등의 중량을 측정하고 이를 군별로 평균한 후 대조군을 기준하여 비교하였다.

(3) 혈액 및 혈액 생화학적 검사

실험동물에 대해 시험물질 노출 종료 하루 전 절식시켰으며, 부검시 복대동맥에서 혈액을 취하여 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균 적혈구용적, 평균 적혈구 혈색소량, 평균 적혈구 혈색소농도, 적혈구 입자 분포 폭, 혈소판, 평균 혈소판 용적 등을 혈구계수기(Sysmex F-820)로 측정하고, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 알카린 포스파타제 (ALP), 글루코즈, 요소질소, 단백질, 콜레스테롤, 크리아티닌, 총 빌리루빈 등은 혈액생화학분석기(TBA20FR)로 분석하였다.

(4) 병리조직 검사

부검 후 뇌, 폐장, 간장, 심장, 신장, 정소(난소), 비장, 부신, 흉선 등에 육안적 병변 검사 및 혈액 채취, 장기 중량을 측정한 후, 10% 중성 포르말린 용액에 고정하였다. 장기조직은 파라핀(paraffin)에 포매하고 헤마톡시린과 에오신(Hematoxylin and Eosin) 및 파스-헤마톡시린(PAS-hematoxyline) 염색하여 광학현미경에 의한 병리조직학적 검사(이영순, 1991; 이귀영, 1993)를 하였다. 또한 호흡기 계통의 천식 관련 염증이나 조직손상 여부의 판별(Shore 등, 1995; Underwood 등, 1995)하여 상피세포의 탈락, 상피세포 섬모의 손상, 호산구 및 호중구의 침착, 기관지의 부종, 기도내강 내 염증 삼출물(mucous plugs, 염증세포)의 증가 항목에 대하여 점수를 부여하여 비교 관찰 하였으며 점수 부여시 정상은 0점, minimal 1점, mild 2점, moderate 3점, severe 4점으로 하였다.

기타 시험방법에 있어서는 OECD Guidelines for Testing of Chemicals (1981)의 repeated inhalation toxicity (Chapter 4, No.412) 시험법을 참고하였다.

6) 기관지 폐포 세척액 검사

DCEF 흡입 노출 종료 다음날 thiopental sodium 50 mg/kg을 복강내로 주사하여 실험동물을 마취하고 부검하고 폐와 기관을 노출시켜 기관지 폐

포 세척술(bronchoalveolar lavage; BAL)을 하였다. 방법은 기관 상단부를 통해 PE-20 polyethylene 도관을 삽입하여 고정하고, 멸균된 4°C 생리식염수 4 ml를 천천히 주입 후 다시 회수하였다. 같은 용량으로 총 5회 기관지폐포 세척술을 시행하여 약 15~20 ml 정도의 세척액을 취한 후 이의 양을 기록하고, 이를 4°C, 1500 rpm으로 10분간 원심 분리 한 후 상층액은 microcentrifuge tube 에 넣어 -20°C에서 냉동보관 하였다.

남아있는 세포 압착결정은 PBS로 녹인 다음 hemocytometer를 사용 총 세포 수를 계산하였으며, 세포 밀도가 ml당 1×10^6 개가 되도록 PBS로 희석한 후 450 rpm으로 6분간 cytopsin 하여 슬라이드에 고정하였다. 이를 Diff-Quick 염색한 후 실험 동물의 처치상태를 모르는 판독의로 하여금 400개 이상의 세포를 세어 호중구, 호산구, 임파구 및 폐포 대식세포 백분율을 구하였다.

6. 통계처리

Data는 평균과 표준편차로 표기하였다. 동물의 체중, 사료 섭취량, 장기별 무게 등의 통계분석은 Paired-Sample t test를 이용하였으며 예비검정에서는 5% ($p < 0.05$)의 신뢰한계로 검정하고 최종검정에서는 1% ($p < 0.01$), 0.1% ($p < 0.001$)의 신뢰한계로서 대조군과 노출군의 유의성을 확인하였다. 혈액검사 및 뇨검사의 통계분석은 Sigmastat의 일원배치분산분석(One-way ANOVA)에서 실시하였으며 유의성이 인정된 자료는 Dunnett 다중비교법을 이용 5% 수준에서 유의차 검정을 하였다. 기관지 폐포 세척술에서 나타난 염증세포의 백분율 및 총 세포수, 그리고 조직 검사상 측정된 염증의 정도는 산술평균±표준오차로 표시하였으며, 대조군과 노출군 사이의 비교 및 대조군 사이의 비교는 비모수 검정인 Mann-Whitney U 검정 및 Kruskal-Wallis 검정을 이용 분석하였다. 자료의 통계는 SPSSwin 9.0을 사용하였고 유의수준 5% ($p < 0.05$)에서 양측검정을 하였다.

결 과

1. 실험동물의 임상증상

시험물질 노출 중 실험동물에 대하여 활동성

(activity)과 외관, 안구상태, 피모 등의 임상증상을 관찰한 결과 탈모증상을 보이는 동물은 수컷 대조군 2례, 저농도 2례, 중농도 2례, 고농도 3례와 암컷 대조군 3례, 저농도 1례, 중농도 2례, 고농도 6례에서 나타났으나 모두 일정시간이 지난 후에 회복되었다. 이는 사육환경 변화 또는 성장과정에서 기인된 것으로 판단되었다.

고농도 노출군에서 수컷 1례가 묽은변 증상이 있었으나 2주 후 회복되었다. 또한 중농도 노출군 암컷 1례에서 체중이 급감하였으나 1주 후 정상 체중으로 회복하였다. 또한 중농도군에서 암컷 1례가 유류현상 및 안구 충혈이 관찰되었으나, 이들 증상은 시험물질에 기인된 증상이 아닌 스트레스성으로 평가되었으며 기타 특이한 증상은 없었다.

2. 동물의 체중변화

시험물질 노출기간별 측정된 체중 변화량은 Fig. 2, Fig. 3과 같다. 노출기간 중 체중의 변화량 대조군과 비교한 결과 고농도 (6,000 ppm)군에서 수컷은 체중 감소를 보였고 암컷은 체중 증가 경향을 나타내었으나 통계적 유의차는 보이지 않았다.

3. 사료섭취량

시험물질 노출기간 중 사료 섭취량을 측정하고 동물 한 마리당 하루 평균 사료 섭취량을 Fig. 4와 Fig. 5에 나타내었다.

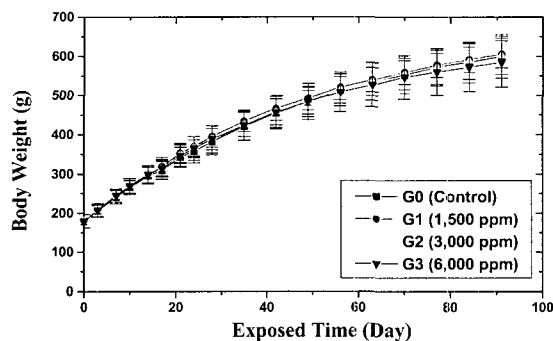


Fig. 2. Body weight changes in male rats during a 13 weeks period of the 1,1-dichloro-1-fluoroethane inhalation.

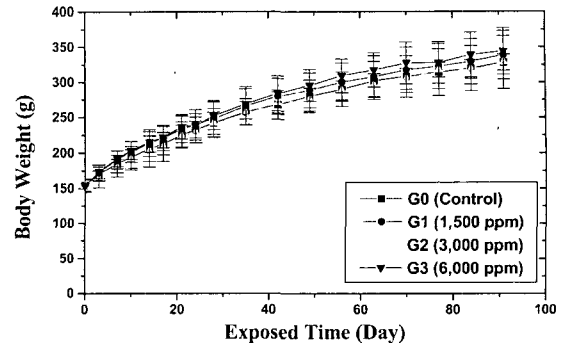


Fig. 3. Body weight changes in female rats during a 13 weeks period of the 1,1-dichloro-1-fluoroethane inhalation.

시험물질 노출군별 동물 1마리당 하루 사료 섭취량 (g)의 총 평균은 수컷의 경우 대조군 31.2 ± 3.40 , 1군 32.4 ± 3.49 , 2군 33.4 ± 3.38 , 3군은 31.3 ± 4.22 였으며, 암컷의 경우 대조군 21.3 ± 3.25 , 1군 22.5 ± 3.38 , 2군 21.8 ± 3.66 , 3군은 22.8 ± 3.59 로 측정되어 대조군을 기준으로 노출군에서의 사료 섭취량 변화는 없었다.

4. 안검사

안구관찰 결과 대조군에서 수컷 2례, 암컷 3례, 6,000 ppm군에서 수컷 2례, 암컷 1례가 각막 혼탁이 관찰되었고 6,000 ppm군 암컷 1례는 안구 미세혈관 결실 증상도 관찰되었다.

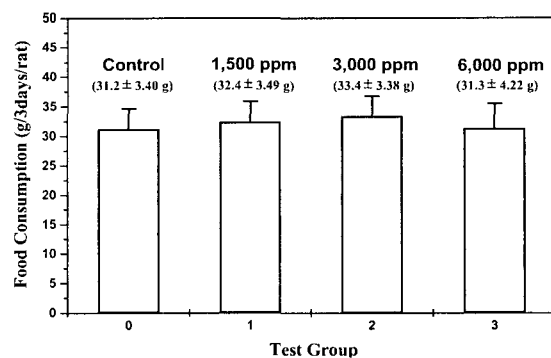


Fig. 4. Total mean food consumption of male SD rats inhaled 1,1-dichloro-1-fluoroethane during the experiment.

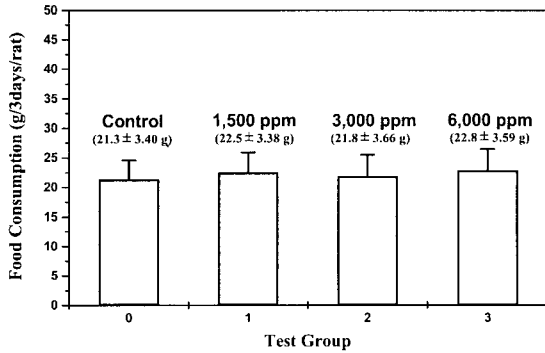


Fig. 5. Total mean food consumption of female SD rats inhaled 1, 1-dichloro-1-fluoroethane during the experiment.

5. 병리학적 검사

1) 부검소견

관찰결과 대조군과 투여군의 skin, gastrointestinal tract, pancreas, hepatobiliary system, urinary system, skeletal system, endocrine system, respiratory system, reproductive system, 등에서 흡입물질에 의한 특이한 소견은 발견되지 않았다.

2) 장기중량

각 장기별 평균무게(절대중량)를 동물체중에 대한 상대중량으로 환산하여 대조군과 비교한 결과를 Table 4와 Table 5에 나타내었다. 대조군과 투여군에서의 유의한 변화는 보이지 않았다.

3) 혈액 및 혈액생화학적 검사

혈액검사결과는 Table 6과 Table 7에 나타내었다. 수컷에서의 WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT 등 모든 혈액검사결과는 대조군과 비교하여 유의한 변화가 없었으며, 암컷에서는 MCHC가 다소 유의한 감소를 보였으나 정상 범위 내로 판단되었다.

혈액생화학적 검사결과는 Table 8과 Table 9에 나타내었다. 모든 수컷과 암컷의 폭로군에서 대조군과 비교하여 통계적 유의차는 보이지 않았다. 단, 수컷의 GLU 및 암컷의 ALT, ALP, ALB는 시험물질의 농도변화에 따라 감소 또는 증가하는 현상을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

4) 병리조직학적 검사

Table 4. Relative organ weight of male SD rats (Unit: %)

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
Thymus	0.09 ± 0.025	0.09 ± 0.018	0.09 ± 0.026	0.08 ± 0.012
Adrenal R	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.000	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.001
Adrenal L	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.000	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.001
Testis R	0.37 ± 0.034	0.36 ± 0.031	0.35 ± 0.045	0.37 ± 0.039
Testis L	0.37 ± 0.030	0.36 ± 0.029	0.36 ± 0.044	0.37 ± 0.048
Heart	0.28 ± 0.022	0.25 ± 0.008	0.26 ± 0.022	0.27 ± 0.007
Lung R	0.21 ± 0.022	0.19 ± 0.010	0.20 ± 0.018	0.22 ± 0.016
Lung L	0.11 ± 0.007	0.11 ± 0.012	0.11 ± 0.004	0.11 ± 0.007
Kidney R	0.27 ± 0.020	0.28 ± 0.020	0.29 ± 0.028	0.30 ± 0.014
Kidney L	0.27 ± 0.020	0.28 ± 0.019	0.28 ± 0.024	0.30 ± 0.012
Spleen	0.18 ± 0.022	0.17 ± 0.022	0.16 ± 0.024	0.19 ± 0.031
Liver	2.65 ± 0.095	2.65 ± 0.169	2.78 ± 0.130	2.55 ± 0.186
Brain	0.38 ± 0.038	0.40 ± 0.035	0.40 ± 0.040	0.43 ± 0.063

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

Table 5. Relative organ weight of female SD rats (Unit: %)

Organ	Group 0 (Control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
Thymus	0.11 ± 0.019	0.10 ± 0.021	0.11 ± 0.017	0.11 ± 0.018
Adrenal R	0.01 ± 0.003	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.003
Adrenal L	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.002	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.003
Ovary R	0.03 ± 0.005	0.03 ± 0.004	0.02 ± 0.007	0.03 ± 0.004
Ovary L	0.03 ± 0.003	0.03 ± 0.005	0.03 ± 0.001	0.03 ± 0.004
Heart	0.30 ± 0.012	0.30 ± 0.020	0.30 ± 0.013	0.33 ± 0.027
Lung R	0.27 ± 0.019	0.28 ± 0.039	0.26 ± 0.023	0.26 ± 0.020
Lung L	0.16 ± 0.014	0.15 ± 0.017	0.14 ± 0.012	0.14 ± 0.011
Kidney R	0.28 ± 0.020	0.28 ± 0.039	0.29 ± 0.034	0.28 ± 0.029
Kidney L	0.29 ± 0.031	0.29 ± 0.025	0.30 ± 0.030	0.28 ± 0.034
Spleen	0.19 ± 0.027	0.17 ± 0.025	0.19 ± 0.009	0.17 ± 0.013
Liver	2.62 ± 0.211	2.60 ± 0.186	2.66 ± 0.083	2.80 ± 0.257
Brain	0.69 ± 0.078	0.66 ± 0.058	0.67 ± 0.035	0.61 ± 0.080

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p < 0.05

시험물질에 노출된 수컷과 암컷의 조직에서 시험물질 투여에 의한 농도 의존적인 병리학적 변화는 없었다. 또한 기도 및 폐 실질에 염증성 질환 유발조사에서 염증의 지표로 이용한 기도 상피세포의 탈락, 기관지부종, 기관지주위 및 혈관주위 염증세포의 침윤, goblet 세포의 과형성, 점액형성의 증가, 기도 내강의 염증세포 침윤 또는 염증 삼출물의 증가 등은 노출군에서 뚜렷하게 나타나지 않았으며, 대조군에 비하여 노출군에서 폐

Table 6. Hematological results in male SD rats

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
WBC	6.0±2.9	6.6±2.6	6.0±2.2	6.7±2.8
RBC	8.6±0.6	8.5±0.5	8.9±0.5	8.8±0.5
HGB	15.0±0.8	14.8±0.7	15.4±0.4	15.3±0.9
HCT	45.0±3.0	44.2±2.2	46.5±1.7	46.9±3.5
MCV	52.6±2.2	52.3±1.3	52.3±2.6	53.5±2.7
MCH	17.6±0.6	17.5±0.5	17.3±0.7	17.4±0.5
MCHC	33.4±0.8	33.5±0.8	33.1±0.7	32.6±1.3
PLT	1006.9±211.8	1042.9±150.8	1114.9±76.3	1195.7±248.6

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p<0.05

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

Table 7. Hematological results in female SD rats

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
WBC	3.4±1.9	3.9±2.7	4.4±2.9	3.2±1.2
RBC	8.2±0.5	8.1±0.4	8.1±0.5	7.9±0.7
HGB	15.0±0.6	15.2±0.6	15.0±1.0	14.6±1.1
HCT	45.3±2.3	45.7±1.9	46.0±3.5	46.6±5.4
MCV	55.1±2.1	56.4±2.3	57.1±2.7	57.9±2.5
MCH	18.3±0.8	18.7±0.6	18.6±0.6	18.6±0.5
MCHC	33.2±1.2	33.3±0.9	32.6±0.9	32.1±1.0*
PLT	1189.1±280.3	967.3±233.4	1033.4±133.2	1073.3±94.4

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p<0.05

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

조직의 현저한 변화는 없었다. 단, Table 10에서와 같이 대조군에 비하여 노출군에서 무기폐 (atelectasis)를 나타내는 소견이 증가되었으나 이는 폐 조직을 처리하는 과정 중에 나타난 현상으로 판단되었다. 그리고 대조군에 비해 노출군에서 폐동맥 벽의 두께가 증가된 소견을 보였으나, 용량-반응의 관계는 없었으며 통계적 유의성도 없었다.

6. 기관지 폐포 세척액 검사

기관지 폐포 세척액 내의 총 염증 세포 수는 시험물질 노출군에서 높은 경향을 보였으나 통계적

Table 8. Biochemical results in male SD rats

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
TP	6.4±0.2	6.1±0.3	6.5±0.3	6.2±0.4
BUN	13.3±1.0	13.2±1.36	13.7±0.8	13.9±2.2
CRTN	0.7±0.01	0.6±0.1	0.7±0.04	0.7±0.04
T-BIL	0.2±0.06	0.1±0.05	0.1±0.04	0.1±0.07
GLU	140.6±12.5	139.0±18.9	136.8±23.5	119.2±14.1
T-CHO	66.0±8.2	65.2±17.3	81.2±14.3	62.2±6.3
AST	112.8±39.2	100.4±5.1	117.0±29.8	104.0±26.1
ALT	29.0±6.2	30.2±7.3	38.6±10.6	32.6±7.2
ALP	160.6±42.2	148.0±22.1	200.8±66.9	158.0±24.3
LDH	661.8±196.1	813.8±106.9	703.8±348.6	714.4±358.0
ALB	3.7±0.1	3.5±0.1	3.7±0.2	3.6±0.2

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p<0.05,

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

Table 9. Biochemical results in female SD rats

Items	Group 0 (Control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
TP	6.7±0.3	6.7±0.3	6.8±0.1	7.0±0.5
BUN	13.6±1.5	12.2±5.0	13.8±2.0	12.2±2.1
CRTN	0.7±0.19	0.7±0.05	0.8±0.07	0.8±0.03
T-BIL	0.1±0.09	0.1±0.03	0.1±0.04	0.2±0.04
GLU	126.8±13.1	112.4±7.9	136.0±16.7	127.8±11.3
T-CHO	81.4±11.2	88.0±3.3	85.0±14.5	81.6±15.6
AST	95.0±23.3	71.6±16.9	95.5±13.0	78.8±17.6
ALT	30.4±16.8	28.0±7.5	27.5±5.8	25.6±3.0
ALP	106.2±85.5	91.0±28.7	82.8±15.8	64.0±9.7
LDH	865.8±117.5	621.6±163.5	924.8±46.8	803.4±258.1
ALB	3.9±0.2	3.9±0.2	4.0±0.1	4.2±0.3

All values are expressed as mean ± SD.

Significant differences as compared with control: * p<0.05

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

으로 유의하지 않았다 (Fig. 6). 암, 수를 구별하여 총 세포수를 비교하면 대조군 및 노출군 모두에서 암컷에 비하여 수컷에서 총 세포수가 유의하게 높은 결과를 보였으나 같은 성별에서는 각 군 간의 유의차는 없었다 (Table 11). 또한 노출군 개

Table 10. Histologic evaluation of the airway and parenchymal lung inflammation*

Histologic parameter	Group 0 (control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
Epithelial shedding	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Peribronchial inflammation	0.01±0.01	0.00±0.00	0.01±0.01	0.00±0.00
Bronchial edema	0.00±0.00	0.02±0.01	0.00±0.00	0.01±0.00
Perivascular inflammation	0.00±0.00	0.00±0.00	0.01±0.01	0.01±0.01
Goblet cell hyperplasia	0.00±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Intraluminal exudate	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

*: Numerical scoring of airway and parenchymal inflammation
All values are expressed as mean±S.E.M.

체내에서 대조군과 비교하여 총 염증세포가 월등히 높은 개체는 관찰되지 않았으며 기관지 폐포 세척액 내의 염증세포를 비교 결과 대조군 및 노출군 모두에서 대식세포, 호중구, 임파구 및 호산구 분포의 유의한 차이는 없었다 (Fig. 6). 또한 성별로 구별하여 염증세포의 분포를 비교해도 대조군과 노출군 사이에 염증세포의 유의한 차이는 없었으며, 노출량의 증가에 따른 염증세포 분포 양상의 유의한 차이도 나타나지 않았다 (Table 11). 또한 노출군 개체내에서 호산구 또는 호중구의 증가와 같은 급성 염증반응을 나타내는 개체도 관찰되지 않았다.

그리고 기관지 폐포 세척액 상층액에서 염증반응을 일으키는 종류 및 작용기전을 확인코져 하

Table 11. Total and percent differential of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid according to male and female rats after inhalation of 1, 1-dichloro-1-fluoroethane for 13 weeks

Sex	Inflammatory cell in BAL	Group 0 (control)	Group 1 (1,500 ppm)	Group 2 (3,000 ppm)	Group 3 (6,000 ppm)
Male	Total cell count (× 10 ⁶ /ml)	3.5±0.8	4.1±0.9	3.6±0.7	4.2±0.9
	Macrophage (%)	94.0±3.7	93.5±3.8	95.5±3.1	91.8±4.1
	Neutrophil (%)	1.0±1.0	1.0±0.8	1.1±0.5	1.1±0.8
	Lymphocyte (%)	4.5±1.1	4.6±1.5	2.9±0.7	6.1±1.3
	Eosinophil (%)	0.5±0.5	0.9±0.5	0.5±0.5	1.0±0.5
Female	Total cell count (× 10 ⁶ /ml)	1.5±0.1	1.4±0.1	1.7±0.1	1.8±0.1
	Macrophage (%)	94.5±2.8	93.4±3.1	95.1±3.0	92.8±3.1
	Neutrophil (%)	1.0±0.5	1.1±1.0	0.5±0.1	1.3±1.0
	Lymphocyte (%)	3.6±1.1	5.0±1.5	3.4±0.5	4.9±1.0
	Eosinophil (%)	0.9±0.5	0.5±0.5	1.0±0.5	1.0±0.5

All values are expressed as mean±S.E.M. No significant difference between each groups

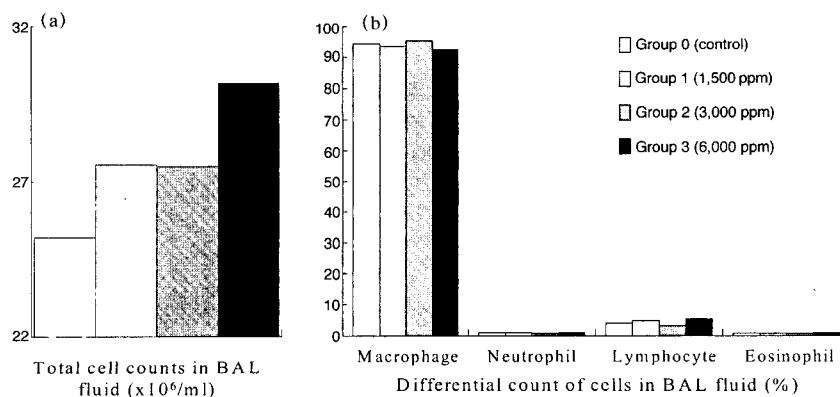


Fig. 6. Comparison of total inflammatory cell counts (a) and relative percentage (b) of macrophage, neutrophil, lymphocyte, and eosinophil in BAL fluid obtained from four different groups.

였으나 Th₁ 면역반응에 관여하는 interferon- γ (INF- γ)와 Th₂ 면역반응에 관여하는 interleukin-4 (IL-4)의 측정은 기관지 폐포 세척액 검사 및 조직학적 검사에서 특별한 염증반응이 관찰되지 않아 측정을 생략하였다.

고 찰

Chlorofluorocarbon (CFC)는 대체로 안정한 물질로 난연성이고, 독성이 낮으며 휘발성이 강하고 유기물질의 용해성과 세척력이 좋아 세정제, 냉매, 용매로 많이 쓰였으나 지구 오존층 파괴의 원인 물질로 밝혀짐에 따라 그 대체물질로 CFC에 비하여 오존 분해성이 비교적 낮은 Hydrochlorofluorocarbons (HCFCs)의 개발이 가속화되었다. 여러 종류의 HCFCs 중 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane (DCFE)은 휘발속도가 빠르고 금속성분의 세정효과가 뛰어나며 세척에 의한 금속 표면의 백화방지 효과가 좋아 전자부품의 세척용으로 널리 이용되고 있다. HCFCs, 특히 DCFE의 사용이 활발해짐에 따라 이 물질의 흡입독성 등 유해성에 대한 관심도도 높다. DCFE는 피부 또는 눈에 접촉시 자극효과가 있으나 다른 유기용제들에 비해 독성이 낮은 비교적 안전한 물질로 평가되고 있으며 (Dekant, 1996), 간의 Cytochrome P-450 효소계에서 대사되어 2, 2-dichloro-2-fluoroethanol 및 dichlorofluoroacetic acid 형태로하여 소변으로 배설되는 것으로 알려져 있으나 (Loizou 등, 1993; Tong 등, 1998) 생체 내에서의 대사 및 이 과정에서 나타나는 독성과 유해성에 대한 연구는 불충분한 상태이다 (Anders, 1991).

따라서 본 연구에서는 실험동물을 이용 전신노출에 의한 흡입독성을 확인코저 하였으며, 더불어 최근 DCFE를 사용하는 세정공정 근로자에서 기관지천식이 발생되어 (안연순 등, 1998) 이의 관련성을 규명하고자 하였다.

실험결과 시험물질의 흡입에 의한 실험동물의 운동성, 피모상태, 부종, 출혈, 병변 등의 임상증상과 사료 섭취량의 변화나 체중감소 및 병리조직학적 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

단, 안구검사에서 대조군 수컷 2례, 암컷 2례, 6,000 ppm군 수컷 2례, 암컷 1례가 각막 혼탁, 안

구충혈, 유류현상이 관찰되었으나 노출 종료일 전에 모두 회복되었으며 6,000 ppm군 암컷 1례는 노출 종료일까지 안구 미세혈관 결실 증상이 관찰되었으며, 혈액생화학적 검사에서 평균 적혈구 혈색소 농도 (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; MCHC)가 다소 유의하게 ($p < 0.05$) 감소하였으나 그 감소량이 정상범위 (2%)내에 있어 특징적 이상소견으로 판단되지는 않았다.

그리고 시험물질의 천식관련 검토에서도 폐장 및 기관지를 중심으로하여 염증반응이나 염증세포수의 증가와 같은 시험물질에 의한 특이적 이상소견은 관찰되지 않았다.

천식은 기도의 만성 염증으로 인한 비특이적 기관지 과민반응과 간헐적 증세의 악화 및 자연적 혹은 치료에 의한 호전 등 가역적인 기관지 폐쇄를 특징으로 한다 (Reed, 1986). 기관지 천식 환자에 있어 기도의 만성 염증의 중요한 특징적인 소견으로 호산구, 임파구, 호중구, 기도 상피세포, 대식세포 등의 염증세포 및 그 매개물질들과 여러 싸이토카인 및 신경인성 기전 등 복합적 요인이 관여하며 이러한 염증 반응에 의하여 가역적인 기도폐쇄 및 기관지 과민상태가 나타나는 것으로 (Bousquet 등, 1990), 기관지천식의 병태, 생리에 대한 이해가 넓혀짐에 따라 최근에는 mouse, rat 및 guinea pig 등을 이용하여 실험동물 천식모델을 이용하여 천식의 병인 및 치료에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다 (Drazen 등, 1999).

그러나 본 실험에서 사용된 실험동물을 이용한 기관지천식 유발 실험 방법은 위에서 말한 일반적인 실험동물 모델과는 다른 점이 있다. 즉 인위적으로 의심되는 물질 (DCFE)을 면역 보조제와 함께 직접 복강내로 주사하는 감각 과정이 없었으며, 감각시킨 후 천식반응이 나타나도록 일정기간 경과 후 흡입을 시키는 천식유발 과정이 따로 없이 일정기간 일정농도로 계속 시험물질을 흡입만 시키는 방법을 사용했다. 이는 본 연구의 주된 목적이 DCFE 물질의 흡입독성실험에 있으므로 OECD의 흡입독성 시험법 (OECD, 1981)을 기준하였기에 앞서 열거한 천식유발 검사 방법과는 다소 한계성이 있었다. 또한 실제 DCFE가 사람에서 천식을 유발할 경우 그 기전은 DCFE가 원인 알레르겐으로 작용한 아토피 천식이 아니고 아직 밝혀지지 않은 기전에 의한 비아토피 천식일 가

능성이 많기 때문에 인위적인 아토피 모델을 만들지는 않았다는 것이다. 그러나 본 연구에서와 같이 반복흡입에 의하여 기도에 염증이 발생하는 지에 대한 연구는 만성 기관지염 모델로서 이미 여러 연구에서 그 유용성이 입증된 바 있다(Knauss 등, 1976; Shore 등, 1995; Drazen 등, 1999).

본 실험에서는 시험물질의 노출에 의해 실험동물에 뚜렷한 염증의 증가는 없었다. 이러한 결과는 DCFE는 흡입에 의하여 호흡기에 염증반응을 유발하지 않는 유해성이 낮은 비교적 안전한 물질임을 시사한다고 판단된다. 또한 시험물질 노출군에서 보였던 무기폐의 소견은 DCFE에 의한 효과라기보다는 조직을 고정, 염색하는 과정에서 나타난 비특이적인 소견으로 판단되었으며, 비록 통계적인 유의성은 없었으나 노출군에서 보이는 폐동맥 벽의 두께 증가현상은 실험동물 개체 차이거나 DCFE에 의하여 폐동맥 고혈압이 유도되는 지에 대한 향후 검토의 필요성이 있는 것으로 사료되었으며, 또한 기관지천식을 일으키는 알레르겐은 모든 사람에서 천식을 일으키는 것이 아니라 일부 유전적으로 민감한 사람에서만 천식을 나타내며(홍천수, 1994), 이러한 이유로 DCFE와 천식과의 관련성을 연구하는데 있어 일반적으로 천식모델을 만들 경우 그 결과는 천식모델을 만드는 과정, 실험에 이용한 동물의 종 및 시험물질의 농도 등 여러 요인에 의하여 영향을 받으므로(최인선, 1997) 향후 이러한 연구들이 보완되어야 할 것이다.

따라서 이러한 연구결과들을 토대로한 DCFE의 유해성은 우리나라 “물질안전보건자료의 작성·비치 등에 관한 기준”(노동부, 1997)의 유해물질 기준과 유해 화학물질 관리법(환경부, 1997)에서의 유해물질 기준 [“90일 반복투여독성 6시간 연속 흡입시험에서 $NOEL \leq 0.5 \text{ mg/l/6 hr/day (rat)}$ ”]을 고려할 때 DCFE는 이보다 독성이 낮은 물질로 분류될 수 있을 것이다.

또한 실험방법에 따른 제한적 한계성은 있으나 호흡기도 또는 폐 실질에 기관지천식과 같은 염증반응은 유발하지 않는 결과를 보였다.

결 론

전자 부품 등 정밀제품의 금속세정제로 많이 사

용되고 있는 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane (DCFE)을 암·수 각 10마리를 1군으로 한 총 4군(0, 1,500, 3,000, 6,000 ppm)의 S.D Rats에 1일 6시간, 주 5일, 13주간 시험물질을 전신노출 시켜 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 시험물질 투여기간 중 대조군에 기준한 시험물질 노출군의 실험동물에 임상증상(운동성, 피로 상태, 부종, 출혈, 병변 등) 및 사료 섭취량의 변화는 없었으며 6,000 ppm군에서 수컷군은 체중 감소, 암컷군은 체중 증가의 경향을 나타내었으나 통계적 유의차는 보이지 않았다.

2. 안구검사에서 대조군 수컷 2례, 암컷 2례, 6,000 ppm군 수컷 2례, 암컷 1례가 각막 혼탁, 안구충혈, 유류현상이 관찰되었으나 노출 종료일 전에 모두 회복되었으며 6,000 ppm군 암컷 1례는 노출 종료일까지 안구 미세혈관 결실 증상이 관찰되었다.

3. 부검후 장기의 육안적 검사, 각 장기의 중량 변화, 혈액, 병리조직학적 검사에서 시험물질 노출에 의한 특이적 이상 소견은 보이지 않았으며, 혈액생화학적 검사에서 평균 적혈구 혈색소 농도(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; MCHC)가 다소 유의하게 ($p < 0.05$) 감소하였으나 감소량이 정상범위(2%)내에 있어 특징적 이상소견으로 판단되지는 않았다.

4. 기관지 폐포 세척액내 염증세포의 변화검토에서 염증 세포수는 대조군에 비해 시험물질 노출군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 성별 및 농도 의존적이지도 않았다.

5. 기도 및 폐 염증성 유발 검토를 위한 기도 및 폐장의 병리조직학적 검사결과 대조군에 비해 시험물질 노출군에서의 현저한 염증반응은 관찰되지 않았다.

이상의 결과를 통하여 1, 1-Dichloro-1-fluoroethane의 흡입에 의한 무영향농도(NOEL)는 3,000 ppm 이하(Rats, 13주)로 나타나 우리나라의 유해 화학물질 기준으로 볼 때 흡입독성은 매우 낮은 물질로 평가되었으며, 사용 실험동물과 시험물질 노출기간 등 연구방법의 한계성은 있으나 기관지 폐포 세척액 및 호흡기 병리조직학적 검사를 통한 기관지 천식유발성 검토에서 기관지 천식과 같은 염증반응이나 호흡기의 특이한 병변은 없어

천식유발물질로 평가되지는 않았다.

참 고 문 헌

- 강성규. 직업성 천식. 산업보건, 대한산업보건협회. 2000; 26-37.
- 물질안전보건자료의 작성·비치 등에 관한 기준. 노동부. 1997.
- 안연순, 홍천수, 강성규. 1, 1-dichloro-1-fluoroethane에 폭로된 근로자의 천식. 1998년 제21차 대한산업의학회, 추계학술대회 연제집. 대한산업의학회. 1998;106-108.
- 이귀영, 이종순. 임상병리과일. 의학문학사. 1993;71-87.
- 이영순. 실험동물의학. 1991.
- 유해화학물질관리법규정집. 환경부. 1997.
- 최인선. 동물 천식 모형. 알레르기. 1997;17:7-17.
- 홍천수. 직업성 천식. 내과학회지. 1994;46:307-322.
- Anders MW. Metabolism and toxicity of hydrochlorofluorocarbons, current knowledge and needs for the future. Environ. Health Perspect. 1991;96:185-191.
- Astier A and Paraire F. Fatal intoxication with 1, 1-dichloro-1-fluoroethane. N. Engl. J. Med., 1997;337-340.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Chavarian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, Michel FB. Eosinophilic inflammation in asthma. N. Engl. J. Med., 1990;323:1033-1039.
- Brock WJ, Trochimowicz HJ, Millischer RJ, Farr C, Kawano T, Rusch GM. Acute and subchronic toxicity of 1, 1-dichloro-1-fluoroethane (HCFC-141b). Food Chem Toxicol., 1995;33:483-490.
- C.E. Finegan, and G.M. Rusch. In Proceedings of the 1993 International CFC and Halon alternatives Conference, "Update: Program for Alternative Fluorocarbon Toxicity Testing." The Alliance for Responsible CFC Policy, Washington, D.C. 1993;895-904.
- Dekant W. Toxicology of chlorofluorocarbon replacements. Environ Health Perspect. 1996;104(s1):75-83.
- Drazen JM, Takebayashi T, Long NC, de Sanctis GT, Shore SA. Animal models of asthma and chronic bronchitis. Clin. Exp. Allergy. 1999;29(S2):37-47.
- Hyeon-Yeong Kim, Yong-Hyun Chung, Jae-Hwang Jeong *et al.*, Acute and Repeated Inhalation Toxicity of 1-Bromopropane in SD rats. J. Occup. Health. 1999;41: 121-128.
- K. Kitamura, K. Ohnishi, S. Morikawa, and M. Yamabe. In Proceedings of the 1991 International CFC and Halon alternatives Conference, "HVFV-225 as a Promising Substitute for Drop-in Replacement of CFC-113." The Alliance for Responsible CFC Policy, Baltimore, Maryland. 1991;209-215.
- Knauss HJ, Medici TC, Chodosh S, Robinson WE. Cell vs. noncell airway temporal response in rats exposed to sulfur dioxide. Arch Environ Health. 1976;32:241-247.
- Loizou GD, Anders MW. Gas-uptake pharmacokinetics and biotransformation of 1, 1-dichloro-1-fluoroethane (HCFC-141b). Drug Metab Dispos. 1993;21:634-639.
- Malo JL, Gagnon G, Cartier A. Occupational asthma due to heated freon. Thorax. 1984;39:628-629.
- MDL Information System Inc., MSDS. 1999.
- Millischer RJ, de Rooji CG, Rush GM, Farr CH, Ben-Dyke R, Hardy CJ, Lewis DJ, Hodson-Walker G. Evaluation of the genotoxicity potential and chronic inhalation toxicity of 1, 1-dichloro-1-fluoroethane (HCFC-141b). Food Chem Toxicol, 1995;33:491-500.
- Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer, 1987.
- OECD. OECD guidelines for testing of chemicals. 1981.
- R.S. Busu, P.B. Logsdon, and E.M. Kenny McDermott. In Proceedings of the 1991 International CFC and Halon alternatives Conference, "Precision Cleaning in Aerospace Industry with HCFC Based Blend-A Status Update." The Alliance for Responsible CFC Policy, Baltimore, Maryland. 1991;188-199.
- Reed CE. New therapeutic approaches in asthma. J. Allergy Clin Immunol., 1986;77:537-543.
- Robbins BH. Preliminary studies of the anesthetic activity of fluorinated hydrocarbons. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1946;86:197-204.
- Shore S, Kobzik L, Long NC, Skornik W, Van Staden CJ, Boulet L, Rodger IW, Pon DJ. Increased airway responsiveness to inhaled methacholine in a rat model of chronic bronchitis. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1995;151:1931-1938.
- Sucking CW. Some chemical and physical factors in the development of fluothane. Br. J. Anaesth., 1957;29: 466-472.
- Tong Z, Utell MJ, Morrow PE, Rusch GM, Anders MW. Metabolism of 1, 1-dichloro-1-fluoroethane (HCFC-141b) in human volunteers. Drug Metab. Dispos., 1998; 26:711-713.
- Turnbull D, Machado RJ, Boberg RE. Safety assessment of HCFC-141b: use as a blowing agent for insulation in building construction and refrigeration. Regul. Toxicol. Pharmacol., 1994;19:282-296.
- Underwood S, Foster M, Raeburn D, Bottoms S, Karlsson JA. Time-course of antigen-induced airway inflammation in the guinea-pig and its relationship to airway hy-

perresponsiveness. *Eur. Respir. J.*, 1995;8:2104-2113.
U.S. Environmental Protection Agency. Eliminating CFC-113 and Methyl Chloroform in Precision Cleaning Operations. EPA/401/1-91/018. Prepared by the Indu-

strial Cooperative for Ozone Layer Protection, Technical Committee and U.S. EPA, Washington, D.C., 1991a.
Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer 1985.