Kor. J. Food Hygiene 8 (2), 105-117(1993)

폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 랫드에 대한 아급성 독성시험에 관한 연구

서경원 · 박기숙 · 한범석 · 장동덕 · 김창옥 · 김효정*
국립보건안전연구원

Subacute Toxicity Study of Poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) in Rats

Kyung-Won Seo, Ki-Sook Park, Beom-Seok Han, Dong Deuk Jang, Chang-Ok Kim and Hyo Jung Kim*
National Institute of Safety Research,
5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Ku, Seoul, 122-020, Korea

ABSTRACT—**The objective of this investigation was to characterize the subacute toxic potency of orally administered poly(sodium acrylic acid-acrylic acid), super absorbent polymer. Four groups of rats were maintained on diets containing 0, 1.25, 2.5 or 5% of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid). The mean dosages of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) were estimated to be 1025 mg/kg/day, 2009 mg/kg/day and 4728 mg/kg/day in the male groups. The estimated average dosages of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) in the female groups were 1011 mg/kg/day, 2088 mg /kg/day and 4576 mg/kg/day, respectively. Few test compound-related toxic effects were observed in body weight gain, clinical signs, hematological parameters and serum biochemical values. Urinalyses, gross necropsy and histopathology revealed no evidence of specific toxicity. Food and water consumption tended to increase in the animals fed the diet of 2.5% and 5%. Our data indicate that no-observed effect level of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) was estimated to be 1.25% in the diet (mean dosage: 1025 mg/kg/day in male rats, 1011 mg/kg/day in female rats).**

Keywords □ **Subacute toxicity, Poly(sodium acrylic acid-acrylic acid), No-observed effect level**

시험물질인 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 건설화학(주)에서 일본의 소화 전공과 공동으로 개발한 고흡수성 수지로서 폴리아크릴산소다, 헵탄, 메틸렌비스아크릴아마이드, 하이드록시에칠셀룰로오즈를 사용하여 제조된 중합체이다. 본 시험은 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 랫드와 마우스에 대한 급성경구독성 평가 후 아급성 독성을 평가하기 위하여 실시하였다. 시험물질인 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 물 및 대부분의 용매에 불용성으로서, 고용량을 경구로 투여하는 경우 투여부피가 크며, 1개월간 연속 투여하여야 하므로 사료와 혼합하여 투여하였다. 시험기간 동안 대조군과 시험물질 투여군의 모든 동물에 대하여 사망율, 임상증상 관찰, 체중 측정, 사료 및 물섭취량 측정, 일반병리 검사 및 육안적, 조직학적 검사를 실시하여 본제의 경구투여에 의한 1개월간 아급성 독성을 평가하였다.

Received for publication 11 June, 1993.
*To whom correspondence should be addressed.

재료 및 방법

실험동물 및 사육조건

시험구역은 국립보건안전연구원 동물실이며, 동물을 수령하기 전에 사용동물실을 동물실험실 세정 소독액인 micro guate로 분사 소독하고, 분무기로 닿지 않는 부위는 수작업으로 같은 소독액를 사용하여 청결하게 하였다. 실험동물은 국립보건안전연구원 SPF(특정 병원체 부재)실에서 생산된 SD계

랫드를 암수 각각 50마리씩 분양받아 일주일 동안 순화시켰다. 동물은 온도 23±1℃, 습도 55±5℃, 배기 10~18회/hr, 형광등 명암 12hr cycle, 조도 300~500 lux의 사육환경에서 폴리카보네이트 사육상자(280 W×400 L×1700 H mm)에 넣어 실험하였으며, 시험기간 동안 사용한 깔짚은 고압증기 멸균기로 121℃에서 15분간 멸균한 다음 사용하였다. 물섭취는 수도물을 청결한 병에 넣어 실험동물에 자유로이 공급하였다.

시험물질

시험물질은 건설화학(주)에서 개발한 고흡수제인 폴리(아크릴산소다-아크릴산)을 사용하였으며, 본 물질은 물 및 대부분의 용매에 불용성인 백색의 과립이다.

투여량의 결정 및 군구성

무작위 추출법에 따라 실험동물의 군분리를 시행하였다. 각 군의 평균 체중에 대한 군간 차이는 ANOVA 검정으로 통계학적 검증을 실시하여 확인하였다. 본원에서 실시한 급성 독성 시험성적 및 사료 중 시험물질의 최고혼합 가능 농도 등을 고려하여 3단계의 등비용량으로 고용량군, 중용량군 및 저용량군과 대조군을 두었으며, 각 시험군마다 시험계를 아래와 같이 배정하였다.

시험군	사료 중 시험물질농도 (%)	평균섭취량 (mg/kg/day)		시험계 (마리)	
		수컷	암컷	수컷	암컷
대조군	0	0	0	10	10
저용량군	1.25	1025	1011	10	10
중용량군	2.5	2009	2088	10	10
고용량군	5	4727	4576	10	10

시험물질을 투여하기 직전 실험동물의 체중범위는 수컷 167.5~262.5 g 및 암컷 150.0~181.0 g 이었으며, 연령은 6주령이었다. 실험동물은 사육상자당 2마리씩 배치하여 사료섭취량 및 물섭취량을 측정하였다.

시험물질의 조제 및 투여

시험물질을 0, 1.25, 2.5, 5%의 농도로 하여 분말사료와 균일하게 혼합한 후 고형 사료로 성형하였다. 사료는 충분한 양을 주어 자유롭게 섭취시켰으며, 일일 사료섭취량과 평균 체중으로 부터 평균 시험물질 섭취량을 산출하였다.

관찰 및 검사항목

임상증상관찰은 모든 실험동물에 대하여 투여 첫 주에는 매일 1회, 그 이후는 주 2~3회 일정시간에 관찰하고, 시험물질 투여 후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 매일 주의하여 관찰하였다. 체중측정은 시험기간 중 주 2회 측정하였으며, 시험물질 투여 전 및 부검 전일 체중도 측정하였다. 사료섭취량은 2회 측정하였으며, 각 사육상자별로 3일 혹은 4일간 공급한 사료량에서 남은 양을 감하여 일일 사료섭취량으로 환산하였다(g/일). 물섭취량은 주 2회 측정하였고, 물공급시 마다 최초 공급량에서 줄어든 분량을 측정하여, 일일 물섭취량으로 환산하였다(g/일).

혈액학적 검사는 부검 전일 절식시킨 후 에테르 마취하에 심장채혈하여 항응고제로 EDTA 2K가 함유된 채혈병에 넣어 자동 혈액검사기기(H1 System, Technicon)로 WBC, RBC, PCV, MCV, MCH, MCHC와 백혈구 감별을 실시하였다. 혈액생화학적 검사는 혈액의 일부를 항응고제로 처리하지 않고 4℃ 냉장보관한 후 원심분리(3000rpm, 10분)하여 자동생화학검사기기(RA-XT, Technicon)를 이용하여 albumin(ALB), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase(ALP), total bilirubin(T. BILL), total protein(T. PROT.), BUN, cholesterol, triglyceride, creatinine, glucose를 측정하였으며, 염광분석기(Flamephotometer 480, Ciba Corning Co.)를 이용하여 Na, K을 측정하였다. 뇨 검사는 부검 전일 채뇨하여 비중, pH, protein, glucose, ketone체, bilirubin, 잠혈, nitrite 및 urobilinogen을 검사하기 위하여 뇨 시험지(Multistix, AMES)에 뇨를 침적시켜 뇨 자동분석기(Clinitek10, AMES)를 이용하였다.

시험종료 후 모든 실험동물에 대하여 에테르 마취하에서 방혈을 실시한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였으며, 간장, 신장, 폐장, 심장, 비장, 부신, 뇌, 고환(또는 난소), 갑상선의 중량을 측정하여 체중에 대한 상대비를 계산하였다. 조직

Table 1. Survival/adjusted survival in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a,b]

	Dose (% in diets)	start	7	14	21 (days)	28	30	end
Male	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS[c]
	1.25	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	2.5	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	5	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	1.25	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	2.5	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	5	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS

[a]Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.
[b]Values are expressed as survival number/total number of rats.
[c]TS: terminal sacrifice

병리검사를 위하여 부검한 전 동물의 간장, 신장, 폐장, 심장, 비장, 부신, 뇌, 고환(또는 난소)을 2~3 mm 두께로 삭정하여, 10% 중성완충 포르말린으로 고정하였다. 고정된 조직은 일반적인 조직처리 과정과 파라핀에 포매하였고, 박절된 조직은 hematoxylin & eosin 염색 후 검경하였다.

통계학적 분석

체중측정치, 사료섭취량 및 물섭취량, 일반병리검사 결과, 조직병리검사 결과의 유의성검정은 HASE-

Table 2. Clinical signs in male and female rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a,b]

	Dose (% in diets)	Clinical signs	1	2	3	4	5	7	10	14	17	21	24	28
								(days)						
Male	0	NAD[c]	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
		soft stool				1								
	1.25	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2.5	NAD	10	10	10	9	10	9	10	10	10	10	10	10
		soft stool				1		1						
	5	NAD	10	10	10	9	10	10	10	10	10	9	10	10
		soft stool				1						1		
Female	0	NAD[c]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	1.25	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2.5	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	5	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

[a]Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.
[b]Values are expressed as animal numbers.
[c]NAD: no abnormalities detected

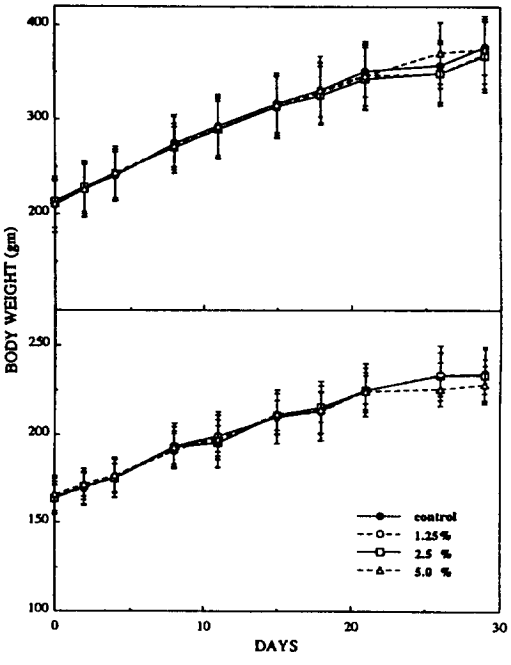

Fig. 1. Body weight gain in male (upper panel) and female (bottom panel) rats treated with poly (sodium acrylic acid-acrylic acid). Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days. Symbols represent means ± SD of 10 rats.

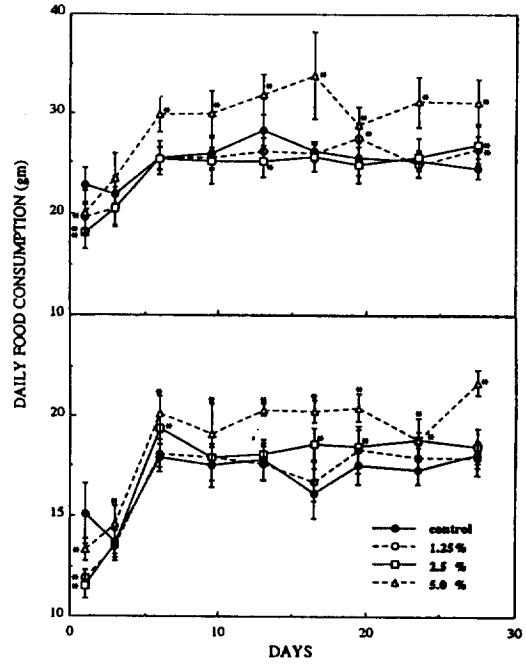

Fig. 2. Food consumption in male (upper panel) and female (bottom panel) rats treated with poly (sodium acrylic acid-acrylic acid). Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days. Symbols represent means ± SD of 10 rats. An asterisk indicates a significant difference from the control group at $p < 0.05$.

KEN 컴퓨터 프로그램을 사용하여 ANOVA 검정을 행하고, Duncan's method에 의해 $p<0.05$의 수준으로 대조군과 시험물질 투여군을 비교하였다.

결 과

임상증상

대조군과 투여군 암·수 모두에서 시험기간 동안 사망동물은 없었으며, 수컷 대조군에서 1례, 중용량군과 고용량군에서 각각 2례씩 연변이 관찰되었을 뿐 그 외 별다른 독성증상은 나타나지 않았다(Table 1, 2).

체중변화

투여군의 암·수 모두에서 대조군과 비교하여 유의성있는 체중증가율 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1).

사료섭취량 및 물섭취량

암·수 전 투여군에서 투여 초기에 사료섭취량이 감소되었으나 곧 회복되었고, 암컷 중용량군에서는 시험기간 동안 경도의 사료섭취량 증가가 있었으며, 고용량군의 암·수 모두에서 시험 전 기간에 걸쳐 대조군에 비하여 뚜렷한 사료섭취량 증가가 관찰되었다(Fig. 2).

물섭취량은 저용량군 및 중용량군의 암·수 모두에서 전반적으로 증가하는 경향을 나타냈으며, 암·수 고용량 투여군에서는 시험 전 기간에 걸쳐 대조군에 비하여 현저한 증가가 관찰되었고, 이러한 현상은 용량의존적인 경향을 나타내었다(Fig. 3).

혈액학적 검사

암컷 고용량군에서 RBC와 HGB가 대조군과 유의성있는 증가를 나타냈으며, 수컷 중용량군에서 MCHC가 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 나

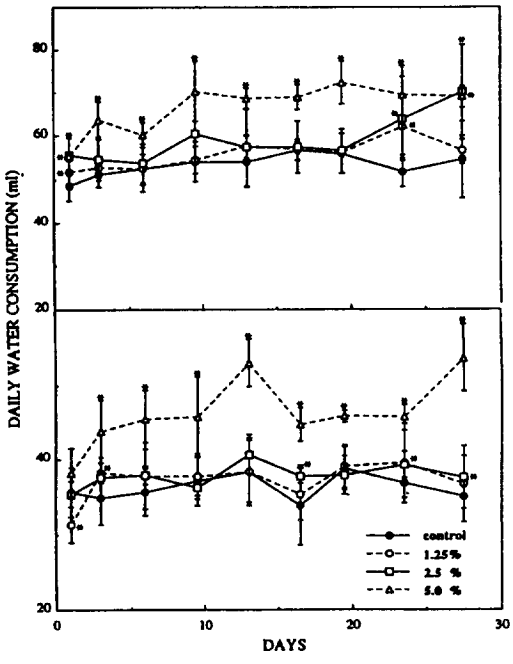

Fig. 3. Water consumption in male (upper panel) and female (bottom panel) rats treated with poly (sodium acrylic acid-acrylic acid). Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days. Symbols represent means ± SD of 10 rats. An asterisk indicates a significant difference from the control group at p <0.05.

타내었다(Table 3).

혈액생화학적 검사

수컷 고용량군에서 ALB, glucose, Na이 대조군과 유의성있는 차이를 나타냈고, 중용량군에서 ALB, T. PROT, Na이 대조군과 유의성있는 변화를 나타냈으며, 저용량군에서는 BUN, cholesterol, Na이 대조군과 유의성있는 차이를 나타냈다. 암컷 고용량군과 중용량군에서 Na이 대조군과 유의성있는 차이를 나타냈고, 저용량군에서는 BUN, Na이 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 나타냈다(Table 4).

뇨 검사

대조군과 투여군간에 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 5).

부검소견

수컷 저용량군에서 부신의 위축 1례, 암컷 고용량군에서 부신의 종대 1례가 관찰되었다. 기타 다른 장기의 육안적 이상소견은 관찰되지 않았다(Table 6).

장기중량

암컷 저용량군의 좌·우축 신장의 중량 및 총신장의 상대중량비는 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다. 암컷 중용량군에서 비장의 절대중량은 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였고, 암컷 중용량군 및 고용량군의 비장의 상대중량비는 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다. 기타 다른 장기의 중량은 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 7).

조직병리 검사

Table 8에 적출장기에 대한 병리학적 이상소견을 표시하였다. 간장에서는 간문맥주위 또는 동양혈관에 경도의 국소적인 염증세포 침윤이 수컷 대조군에 2례, 암컷 대조군에 3례, 수컷 고용량군 5례, 암컷 고용량군 2례에서 관찰되었다. 신장에 대한 조직 검사결과 피수질연접부에 있는 신세뇨관의 기저막과 혈관벽을 따라 호염기성의 과립침전물(석회화)이 수컷 대조군과 고용량군에서 각각 1례, 암컷 대조군과 고용량군에서 각각 9례가 관찰되었으며, 국소적인 간질성 신염이 수컷 대조군과 고용량군에서 각각 9례가 관찰되었다. 갑상선에서는 갑상선 여포주위에서 시작하여 심한 경우 여포를 압박하여 소실시키는 임파구성 염증 세포침윤이 수컷 대조군 1례, 암컷 고용량군 1례에서 관찰되었으며, 난소에는 유체성의 물질로 채워져 확장된 단방성의 낭종이 암컷 대조군 2례에서 관찰되었다.

고 찰

시험물질인 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 건설화학공업주식회사가 일본의 고흡수성 수지 제조업체인 소화전공과 공동으로 개발한 고흡수성 수지이다. 폴리(아크릴산 소다-아크릴산)은 본원에서 랫드와 마우스에 대하여 급성경구 독성시험을 실시한 결과, LD_{50}치가 10,000 mg/kg 이상인 저독성 물질로 평가되었다. 본 시험물질은 고흡수제이므로 용매로서 물은

Table 3. Levels of blood chemistry in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a,b]

(units)	Male			
	0	1.25	2.5	5
	Dose (% in diets)			
WBC (10^3/mm^3)	12.50± 6.26	15.36± 3.39	13.44± 2.89	11.83± 3.21
RBC (10^6/mm^3)	7.88± 0.33	7.76± 0.38	7.97± 0.17	7.93± 0.30
HGB (g/dl)	15.26± 0.63	15.31± 0.52	15.50± 0.48	15.29± 0.55
PCV (%)	46.31± 2.07	45.96± 2.25	45.71± 1.34	45.67± 1.65
MCV (fl)	58.78± 1.13	59.29± 1.97	57.37± 0.82	57.63± 1.86
MCH (pg)	19.37± 0.38	19.78± 0.55	19.46± 0.39	19.29± 0.48
MCHC (g/dl)	32.97± 0.69	33.40± 0.72	33.91± 0.29*	33.47± 0.38
Lymphocyte (10^3/mm^3)	10.69± 5.56	12.97± 3.08	11.46± 2.50	10.09± 2.86
Neutrophil (10^3/mm^3)	1.14± 0.48	1.58± 0.57	1.17± 0.42	1.12± 0.26
Monocyte (10^3/mm^3)	0.27± 0.13	0.31± 0.13	0.22± 0.07	0.28± 0.12
Eosinophill (10^3/mm^3)	0.08± 0.06	0.10± 0.04	0.11± 0.04	0.10± 0.04
Basophil (10^3/mm^3)	0.06± 0.05	0.07± 0.02	0.06± 0.02	0.05± 0.03
(units)	Female			
	0	1.25	2.5	5
	Dose (% in diets)			
WBC (10^3/mm^3)	10.20± 2.83	11.77± 3.96	9.46± 3.22	10.04± 3.73
RBC (10^6/mm^3)	7.40± 0.44	7.52± 0.36	7.42± 0.49	7.94± 0.40*
HGB (g/dl)	14.43± 0.56	14.35± 0.83	14.38± 0.89	15.27± 0.48*
PCV (%)	42.34± 1.82	42.75± 2.88	42.73± 3.16	45.04± 2.07
MCV (fl)	57.33± 2.35	56.83± 2.14	57.62± 1.85	56.72± 1.98
MCH (pg)	19.57± 0.72	19.26± 0.66	19.39± 0.38	19.27± 0.58
MCHC (g/dl)	34.14± 0.66	33.86± 0.53	33.68± 0.88	33.97± 0.70
Lymphocyte (10^3/mm^3)	8.72± 2.31	10.09± 3.51	8.27± 2.98	8.89± 3.53
Neutrophil (10^3/mm^3)	0.90± 0.45	1.04± 0.49	0.74± 0.26	0.63± 0.21
Monocyte (10^3/mm^3)	0.20± 0.11	0.21± 0.08	0.14± 0.08	0.19± 0.09
Eosinophill (10^3/mm^3)	0.12± 0.08	0.11± 0.08	0.09± 0.05	0.06± 0.03
Basophil (10^3/mm^3)	0.04± 0.01	0.06± 0.03	0.04± 0.01	0.05± 0.02

[a] Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.

[b] Values (unit: gm/day) represent means± S.D. for ten rats.

* Significantly different from the control at $p<0.05$

Table 4. Levels of serum biochemical indices in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a,b]

(units)	Male				Female			
	0	1.25	2.5	5	0	1.25	2.5	5
	Dose (% in diets)							
ALB (g/dl)	3.4± 0.2	3.4± 0.2	3.6± 0.2*	3.6± 0.1*	3.9± 0.4	3.8± 0.4	3.8± 0.3	4.1± 0.2
ALT (U/L)	35± 12	37± 7	32± 11	36± 11	27± 8	27± 10	29± 12	28± 8
AST (U/L)	139± 20	161± 49	134± 24	137± 26	115± 23	119± 29	113± 34	105± 23
BUN (mg/dl)	16± 2.2	19± 2.1*	17± 1.9	18± 2.1	19± 1.3	23± 2.0*	21± 3.5	20± 3.0
CHOL (mg/dl)	79± 10	96± 18.4*	85± 13.9	78± 14.5	94± 15.3	86± 10.9	86± 15.3	98± 12.4
GLU. (mg/dl)	114± 24	131± 36	132± 20	14± 23*	149± 27	159± 37	191± 78	166± 69
T.BILI. (mg/dl)	0.5± 0.07	0.4± 0.13	0.4± 0.12	0.3± 0.1	0.4± 0.31	0.3± 0.08	0.3± 0.09	0.3± 0.07
T.PROT. (g/dl)	6.0± 0.4	6.1± 0.5	6.4± 0.3*	6.3± 0.2	6.6± 0.5	6.5± 0.5	6.5± 0.5	7.1± 0.3
TRIG. (mg/dl)	85± 25	69± 30	61± 22	60± 24	63± 27	44± 12	53± 21	84± 41
ALP (U/L)	185± 58	220± 50	200± 42	197± 38	115± 26	119± 16	115± 41	117± 34
CREAT. (mg/dl)	0.8± 0.09	0.8± 0.04	0.8± 0.04	0.8± 0.08	0.9± 0.05	0.8± 0.08	0.8± 0.05	0.9± 0.07
Na (mmol/l)	151± 5	145± 3*	145± 4	146± 3	142± 3	146± 1*	145± 3*	145± 3
K (mmol/l)	5.8± 1.0	5.5± 0.75	5.2± 0.5	5.3± 0.4	4.5± 0.6	5.6± 1.1	5.2± 1.7	5.1± 1.1

[a] Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.
[b] Values (unit: gm/day) represent means± S.D. for ten rats.
* Significantly different from the control at $p<0.05$

사용할 수 없었으며, corn oil 등 대부분의 용매에도 불용성이었으므로 아급성 독성시험 실시에 있어 고용량 투여시 투여 부피가 크며, 장기간 투여하여야 하는 난점 때문에 사료와 혼합하여 투여 하였다. 폴리(아크릴산소다-아크릴산)이 1.25%, 2.5%, 5% 함유된 고형사료를 랫드에 30일간 자유롭게 섭취시킨 결과, 평균 시험물질 섭취량은 수컷인 경우 1025, 2009, 4728 mg/kg/day, 암컷인 경우 1011, 2088, 4576 mg/kg/day이었다.

전 시험기간 동안 대조군과 투여군 암·수 모두에서 사망동물은 관찰되지 않았으며 전 투여군에서 대조군에 비하여 유의성있는 체중증가 변화도 관찰되지 않았다. 임상증상 관찰결과 수컷에서 연변이 소수례 관찰되었는데, 이러한 현상은 시험물질의 급성경구 독성시험에서 관찰된 설사와 마찬가지로 시험물질이 위장관내의 물을 흡수하여 유발된 것으로 판단되며, 정도가 심하지 않았고 곧 회복되었다.

투여초기 암·수 전 투여군에서 관찰된 사료섭취량 감소현상은 시험물질 혼입에 의한 기피현상으로 판단되었으며, 이러한 현상은 투여 3일째에 소실되어 정상으로 회복되었다. 암컷 중용량군과 암·수 고용량군에서 관찰된 용량의존적인 사료섭취량 증가현상은 시험물질에 의한 것으로 판단되었다. 물섭취량도 투여군의 암·수 모두에서 용량의존적으로 증가하였는데 이는 시험물질이 고흡수제이므로 위장관내에서 물을 흡수하여 일어난 현상으로 생각되었다.

혈액학적 검사 및 혈액 생화학적 검사결과 투여군에서 RBC, HGB, MCHC, ALB, glucose, Na, total protein, BUN, cholesterol이 대조군과 비교하여 유의성있는 변화가 관찰되었으나, 모두 용량과 상관성이 없었으며 생리적 범위내의 변화였으므로 시험물질에 기인한 독성증상으로는 인정되지 않았다.

부검결과 관찰된 부신의 위축 및 종대소견은 환경에 따른 개체의 생리적 반응에 의한 것으로 사료되었다. 암컷 저용량군의 좌·우측 신장 및 총신장의 상대중량비는 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였으나, 용량의존성 반응은 보이지 않았다. 암컷 중용량군 및 고용량군에서 비장의 상대중량비는 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였으나, 절대중량은

Table 5. Urinalysis in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a]

Dose (% in diets)		Male				Female			
		0	1.25	2.5	5	0	1.25	2.5	5
No. of Animals		9	9	10	10	10	10	10	9
1) Specific Gravity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1	0	0
	4	3	1	0	0	1	0	0	0
	5	6	8	10	10	9	9	10	9
2) pH	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	1	0	0	0	0	2	4	1	2
	2	1	1	3	1	6	4	7	5
	3	2	1	2	3	1	1	1	1
	4	0	2	4	6	1	0	0	1
	5	1	4	1	0	0	0	1	0
	6	5	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	1	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
3) Protein	0	1	1	0	0	2	1	3	1
	1	2	3	1	1	4	1	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	4	3	2	6	3	7	5	7
	4	2	2	7	3	1	1	1	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
4) Glucose	0	9	9	10	10	10	9	10	9
	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
5) Ketone	0	2	3	2	6	10	10	10	9
	1	4	5	6	4	0	0	0	0
	2	3	1	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
6) Bilirubin	0	7	8	8	9	10	9	9	8
	1	2	1	2	1	0	1	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
7) Occult Blood	0	2	0	3	6	10	10	9	6
	1	5	5	3	2	0	0	1	3
	2	2	3	2	1	0	0	0	0
	3	0	1	1	1	0	0	0	0
	4	0	0	1	0	0	0	0	0

Table 5. Continued

Dose (% in diets)		Male				Female			
		0	1.25	2.5	5	0	1.25	2.5	5
No. of Animals		9	9	10	10	10	10	10	9
8) Nitrite	0	7	7	9	9	10	8	7	7
	1	2	2	1	1	0	2	3	2
9) Urobili-nongen	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	1	9	8	10	9	10	10	10	9
	2	0	0	0	1	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0

1) 0:<1. 1: 1.010 2: 1.015 3: 1.020 4: 1.025 5:>1.030

2) 0: 5.0 6: 8.0 1: 5.5 7: 8.5 2: 6.0 8: 9.0 3: 6.5 8: 9.0 4: 7.0 5: 7.5

3) 0: − 1: +/− 2: + 3: 30 mg/dl 4: 100 mg/dl 5: >300 mg/dl

4) 0: − 1: 0.1 g/dl 2: 0.25 g/dl 3: 0.5 g/dl 4: 1.030 g/dl

5) 0: − 1: +/− 2: + 3: ++ 4: +++

6) 0: − 1: + 2: ++ 3: +++

7) 0: − 1: +/− 2: + 3: ++ 4: +++

8) 0: − 1: +

9) 0: 0.1 EU/dl 1: 1.0 EU/dl 2: 2.0 EU/dl 3: 4.0 EU/dl 4:>8.0 EU/dl

[a]Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.

암컷 중용량군에서만 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였고 용량의존성도 보이지 않았다.

몇 례에서 보이는 간장의 국소적인 염증세포 침윤은 대조군과 투여군에서 관찰되는 점을 감안해 보면 시험물질 투약에 의한 독성이라기 보다는 장기간 동물사육에 의한 것으로 생각된다.[1,2] 암컷 대조군과 투여군에서 주로 관찰되는 석회화의 병리학적 기전은 잘 알려져 있지는 않지만, 환경 또는 영양성 요인이 그 원인으로 생각된다.[3] 수컷 대조군과 고용량군 각 1례, 암컷 고용량군 2례에서 보이는 국소적인 간질성 신염이 대조군과 처치군에서 관찰되는 것으로 보아 시험물질에 의한 독성이라기 보다는 자연발생적 또는 장기간 동물사육에 의한 감염의 하나로 생각된다.[4] 수컷 대조군 1례, 암컷 고용량군 1례에서 보이는 갑상선의 임파구성 갑상선염은 자가 면역조절 이상이 주된 원인이지만, 성별, 연령, 유전적 요인 등 다른 원인도 관련될 수 있다고 생각된다.[5] 대조군 2례에서 관찰된 난소 낭종은 대조군에서만 관찰된 것으로 보아 그 발생원인은 독성 병변이 아닌 자연발생적 또는 부적절한 호르몬 조절 기능에 의한 소견으로 생각된다.[6]

이상의 결과로부터 본 시험조건에서 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 1개월간 혼합사료 투여에 의한 무영향량은 체중증가, 임상증상관찰, 사료섭취량, 물섭취량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 뇨검사 및 조직병리 검사결과 시험물질에 의한 영향이 관찰되지 않은 함유농도가 1.25%(평균 시험물질 섭취량이 수컷 : 1025 mg/kg/day, 암컷 : 1011 mg/kg/day)인 것으로 판된되었다.

Table 6. Gross findings in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a,b]

	Incidence of Gross Findings							
	Male				Female			
Dose (% in diets)	0	1.25	2.5	5	0	1.25	2.5	5
Thyroid Gl.								
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Adrenal Gl.								
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (90%)
Atrophy	0	1 (10%)	0	0	0	0	0	0
Enlargement	0	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
Brain								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Kidney								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Heart								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Spleen								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Liver								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Cecum								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Lung								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Ovary (Testis)								
No of observations	10	10	10	10	10	10	10	10
No. gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)

[a] Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.
[b] Values represent animal numbers.

Table 7. Absolute and relative organ weights in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a,b]

Dose	Male				Female			
(% in diets)	0	1.25	2.5	5	0	1.25	2.5	5
Liver (gm)	11.10± 1.375	10.96± 1.716	10.74± 1.386	11.94± 2.514	7.22± 0.649	7.37± 0.625	7.79± 1.029	6.94± 0.507
Rel.wt (% b.w.)	2.95± 0.262	2.95± 0.259	2.92± 0.197	3.16± 0.469	3.07± 0.268	3.16± 0.288	3.33± 0.369	3.05± 0.234
Kid.(L) (gm)	1.48± 0.141	1.43± 0.147	1.48± 0.214	1.50± 0.229	0.92± 0.066	0.95± 0.075	0.98± 0.115	0.89± 0.047
Rel.wt (% b.w.)	0.39± 0.034	0.37± 0.044	0.40± 0.030	0.39± 0.040	0.38± 0.013	0.40± 0.025*	0.41± 0.040	0.39± 0.019
Kid.(R) (gm)	1.48± 0.380	1.40± 0.141	1.48± 0.180	1.50± 0.263	0.94± 0.076	0.98± 0.084	0.97± 0.112	0.89± 0.036
Rel.wt (% b.w.)	0.39± 0.400	0.38± 0.033	0.40± 0.037	0.40± 0.047	0.39± 0.021	0.42± 0.028*	0.41± 0.039	0.39± 0.021
Kid(T) (gm)	2.96± 0.283	2.73± 0.456	2.96± 0.378	3.00± 0.488	1.85± 0.133	1.93± 0.155	1.95± 0.223	1.78± 0.067
Rel.wt (% b.w.)	0.79± 0.072	0.76± 0.063	0.80± 0.060	0.79± 0.085	0.78± 0.029	0.82± 0.049*	0.82± 0.060	0.77± 0.026
Ad.(L) (gm)	0.02± 0.007	0.02± 0.007	0.03± 0.005	0.02± 0.005	0.04± 0.010	0.03± 0.010	0.04± 0.012	0.04± 0.012
Rel.wt (% b.w.)	0.01± 0.010	0.01± 0.003	0.01± 0.000	0.01± 0.000	0.02± 0.005	0.01± 0.005	0.02± 0.006	0.02± 0.007
Ad.(R) (gm)	0.03± 0.008	0.03± 0.010	0.03± 0.005	0.03± 0.000	0.03± 0.007	0.03± 0.011	0.03± 0.008	0.04± 0.012
Rel.wt (% b.w.)	0.01± 0.003	0.01± 0.005	0.01± 0.000	0.01± 0.003	0.01± 0.004	0.02± 0.005	0.01± 0.004	0.01± 0.005
Ad.(T) (gm)	0.05± 0.012	0.05± 0.011	0.05± 0.009	0.05± 0.013	0.07± 0.014	0.07± 0.017	0.07± 0.018	0.07± 0.022
Rel.wt (% b.w.)	0.02± 0.003	0.02± 0.007	0.02± 0.000	0.02± 0.003	0.01± 0.004	0.02± 0.005	0.01± 0.004	0.01± 0.005
Spl. (gm)	0.70± 0.104	0.66± 0.123	0.69± 0.186	0.70± 0.158	0.46± 0.037	0.47± 0.031	0.51± 0.054*	0.48± 0.049
Rel.wt (% b.w.)	0.19± 0.036	0.17± 0.027	0.18± 0.034	0.18± 0.034	0.19± 0.017	0.20± 0.016	0.22± 0.022*	0.21± 0.016*
Lung (gm)	1.71± 0.162	1.68± 0.179	1.87± 0.301	1.86± 0.407	1.40± 0.170	1.42± 0.124	1.47± 0.180	1.31± 0.126
Rel.wt (% b.w.)	0.45± 0.049	0.45± 0.053	0.51± 0.100	0.50± 0.087	0.60± 0.081	0.61± 0.070	0.63± 0.091	0.57± 0.060
Heart (gm)	1.24± 0.096	1.26± 0.127	1.26± 0.193	1.32± 0.169	0.86± 0.093	0.89± 0.133	0.95± 0.001	0.84± 0.076
Rel.wt (% b.w.)	0.32± 0.040	0.34± 0.033	0.34± 0.027	0.35± 0.025	0.36± 0.032	0.38± 0.040	0.40± 0.006	0.38± 0.050
Brain (gm)	2.01± 0.126	2.14± 0.116	2.18± 0.114	2.20± 0.083	1.96± 0.081	1.93± 0.197	1.99± 0.101	2.00± 0.093
Rel.wt (% b.w.)	0.55± 0.060	0.55± 0.124	0.59± 0.049	0.59± 0.061	0.83± 0.061	0.83± 0.105	0.85± 0.054	0.88± 0.063
Te/Ov(L) (gm)	1.53± 0.202	1.65± 0.119	1.65± 0.112	1.62± 0.143	0.06± 0.017	0.07± 0.016	0.06± 0.015	0.06± 0.013
Rel.wt (% b.w.)	0.41± 0.057	0.44± 0.064	0.44± 0.035	0.43± 0.040	0.02± 0.007	0.02± 0.008	0.02± 0.006	0.02± 0.007
Te/Ov(R) (gm)	1.55± 0.199	1.64± 0.147	1.63± 0.142	1.58± 0.163	0.06± 0.015	0.07± 0.012	0.06± 0.017	0.06± 0.015
Rel.wt (% b.w.)	0.41± 0.056	0.44± 0.059	0.44± 0.041	0.42± 0.051	0.02± 0.007	0.03± 0.007	0.02± 0.007	0.02± 0.007
Te/Ov(T) (gm)	3.08± 0.383	3.28± 0.263	3.28± 0.247	3.19± 0.296	0.12± 0.031	0.14± 0.025	0.11± 0.027	0.12± 0.021
Rel.wt (% b.w.)	0.82± 0.111	0.89± 0.118	0.88± 0.098	0.85± 0.089	0.05± 0.013	0.05± 0.013	0.04± 0.011	0.05± 0.009

[a] Rats were maintained on diets containing various concentrations of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.
[b] Values represent means± S.D. for ten rats.
*Significantly different from the control at $p<0.05$

Table 8. Incidence of histopathologic findings in rats given diets with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days[a]

	Male		Female	
Dose (% in diets)	0	5	0	5
No. of animals	10	10	10	10
Adrenal Gl.	0	0	0	0
Kidney				
Calcification	1(10)	1(10)	9(90)	9(90)
Inflammation	1(10)	1(10)	0	2(20)
Brain	0	0	0	0
Spleen	0	0	0	0
Heart	0	0	0	0
Thyroid Gl.				
Lymphocytic thyroidits	1(10)	0	0	1(10)
Liver				
Inflammation	2(20)	5(50)	3(30)	2(20)
Lung				
Hemorrhage	1(10)	0	1(10)	0
Testis (Ovary)				
Cyst	0	0	2(20)	0

[a]Rats were maintained on diets containing various concenteration of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) for 30 days.

국문요약

고흡수제인 폴리(아크릴산소다-아크릴산)을 사료에 0, 1.25, 2.5, 5%의 농도로 혼합하여 경구로 투여했을 때의 아급성독성을 평가하였다. 시험기간 동안 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 평균 시험물질 섭취량은 수컷에서는 1025, 2009, 4728 mg/kg/day이며, 암컷에서는 1011, 2088 및 4576 mg/kg/day이었다. 체중증가, 임상증상관찰, 혈액학적, 혈액생화학적 검사결과 실험물질로 인한 독성영향은 관찰되지 않았으며, 뇨 분석, 부검 및 조직학적 검사결과에서도 특기할 만한 독성증상은 나타나지 않았다. 이상의 결과를 종합하여 보면, 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 무영향량은 사료 중 함유농도가 1.25%(평균 시험물질 섭취량이 수컷 : 1025 mg/kg/day, 암컷 : 1011 mg/kg/day)인 것으로 판단되었다.

참고문헌

1. Boorman, G.A., Eustis, S.L., Harada, T. and Popp, J. A.: Liver. *In Patholgy of the Fischer Rat* (Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montgomery, C.A. and Mackenzie, W.F. eds.), Academic Press, pp. 71~94 (1990).
2. Boorman, G.A., Eustis, S.L.: Lung. *In Patholgy of the Fischer Rat* (Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montgomery, C.A. and Mackenzie, W.F. eds.), Academic Press, pp. 339~3751 (1990).
3. Morrissey, R.:Renal calcification. *In Monographs on pathology of laboratory animals* (Jones, T.C., Mohr, U. and Hunt, R.D. eds.), Vol. 4, Springer-Verlag Heidelberg Inc., pp. 361~364 (1986).
4. Montgomery, C.A.: Interstitial nephritis. *In Monographs on pathology of laboratory animals* (Jones, T.C., Mohr, U. and Hunt, R.D. eds.), Vol. 4, Springer-Verlag heidelberg Inc., pp. 210~214 (1986).
5. Todd, G.C.: Lymphocytic thyroiditis. *In Monogra-*

phs on pathology of laboratory animals (Jones, T.C., Mohr, U. and Hunt, R.D. eds.), Vol. 2, Springer-Verlag Heidelberg Inc., pp. 212~214 (1986).
6. Alison, R.H., Morgan, K.T. and Montgomery, C.A.: Ovary. *In Patholgy of the Fischer Rat* (Boorman, G. A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montogomery, C.A. and Mackenzie, W.F. eds.), Academic Press, pp. 429~442 (1990).