

연구자료

독성96-5-17

실험동물을 이용한 복합유기용제의 흡입폭로 연구

1996



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구 결과를 1996년도 산업보건연구원 연구사업 중 “ 실험동물을 이용한
복합유기용제의 흡입폭로 연구”에 대한 최종 결과보고서로 제출합니다.

이 연구보고서에 수록된 내용은 연구자 개인의 의견이며
본 연구원의 공식견해가 아님을 밝혀 드립니다.

1996년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문 영 한

연구책임자 : 기술직 4급 이 준 연

공동연구자 : 기술직 3급 임 철 홍

책임연구원 유 일 재

목 차

Abstract	i
I. 서 론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	3
II. 재료 및 방법	5
1. 흡입폭로장치의 설치	5
2. 시험물질 폭로 및 분석	6
3. 실험동물 및 사육조건	7
4. 혈액채취 및 Whole body 시료채취	8
III. 결과 및 고찰	10
1. Xylene 85ppm, 228ppm 폭로 결과	10
2. Ethylbenzene 23ppm, 80ppm 폭로 결과	11
3. 002 thinner 100ppm 폭로 결과	12
4. 002 thinner 300ppm 폭로 결과	14
5. 002 thinner 900ppm 폭로 결과	16
IV. 결론 및 요약	21
V. 참고문헌	22

Inhalation exposure of thinner and some organic solvents in mice

J. Y. Lee, C. H. Lim, I. J. Yu

Department of Industrial Toxicology
Industrial Health Research Institute,
Korea Industrial Safety Corporation (KISCO)
34-6, Kusan-dong, Bupyeong-ku, Inchon, 403-120, Korea

- Abstract -

Organic solvents are common materials in modern industry. They are generally used as mixtures, typically in thinner, adhesive, ink and paint preparation. Combined exposure to various mixtures of organic solvents frequently occurs under industrial condition, although actual their exposure limits are set separately for single solvents. This contrasts with the fact that toxicity of solvent mixtures is uncertain.

In this study, we have examined the toxicokinetics of mixed organic solvents by exposing thinner 002 (K Co. Korea : mixer- toluene 1%, ethylbenzene 18%, xylene 80%) and its main components, ethylbenzene and xylene. After exposing the solvents to experimental animals for 6hr in a inhalation chamber, the distribution of the solvents was examined in the blood and whole body of the exposed animals.

1. When mice were exposed to single solvent, Xylene or ethylbenzene, for 6hrs in an inhalation chamber, ethylbenzene was absorbed more into the blood or tissue than xylene.

2. The rates of absorption into the blood or tissue were not affected by exposure concentration.
3. When mice were exposed to the mixed solvent thinner which contained xylene and ethylbenzene, the absorption of ethylbenzene was significantly decreased by the presence of xylene.
4. The inhibition of the absorption observed in ethylbenzene in the mixed solvent may be due to the differences in exposure concentration between of xylene and ethylbenzene or variance in their biotransformation rates.

실험동물을 이용한 복합유기용제의 흡입폭로 연구

이 준 연, 임 철 홍, 유 일 재
한국산업안전공단 산업보건연구원
산업독성연구실

인천광역시 부평구 구산동 34-6, 403-120

I. 서 론

1. 연구배경

현재 우리 나라에서 사용되고 있는 유기용제들 대부분은 단일물질보다는 두가지 이상의 단일유기용제들이 섞인 복합유기용제 형태로 실제 현장에서 작업자들에게 폭로되고 있다. 주로 접착제, 잉크, 페인트작업, 목재가구공장 등에서 사용되고 있는 라커 신나(Lacquer thinner)류들은 그 성분과 함유량이 다양하게 그 사용 용도에 맞추어 여러 가지 제품으로 생산되어 사용되고 있는 실정이다. 반면 이들 신나의 구성성분을 이루고 있는 단일물질들에 대한 독성학적인 연구는 많이 수행되어졌으나, 작업현장에서 실제 폭로되고 있는 복합물질에

대한 독성학적인 연구는 아직도 자료가 부족한 상황이고, 이는 복합물질의 흡입폭로시 일정농도로 폭로가 어려운 점, 복합물질 폭로후 시험결과를 단일물질 폭로 시와 비교하여 독성학적으로 해석하기 어려운 점들 때문에 아직도 많은 시도가 이루어지지 않고 있다 (Hirohiko Ukai, 1994).

신나를 구성하고 있는 유기용제류중 대부분은 방향족 탄화수소류(Aromatic hydrocarbons) 들인데 그 중에서도 Toluene, Xylene, Ethylbenzene, ethyl acetate, methyl ethyl ketone(MEK), isopropyl alcohol 등이 많이 사용되고 있다. 방향족 탄화수소류는 일반적으로 지방족 탄화수소에 비해 자극성과 마취작용이 더 강하며, 그중 벤젠의 치환물(tolulene, xylene, ethylbenzene, styrene)은 지용성과 독성을 좀더 증가시킨다. 방향족 탄화수소는 급성마취효과, 기도 자극성, 피부질환 등을 일으키고, 중추신경계와 말초신경계의 신경계에 영향을 미쳐 신경행동학적 기능장애를 일으킨다 (Angerer 1979. Takeuchi 1981)

모든 방향족 탄화수소는 광범위하게 대사되고 biological monitoring시 이용되는데 그 대사산물들은 벤젠고리의 치환물에 따라 다르다. benzene 은 주로 phenol 로 대사되어 소변을 통해 conjugated phenol 과 dihydroxypheonl 로 배설되는데 천천히 배설되기 때문에 반감기가 약28시간이다. 벤젠 가운데 약 10%는 호흡기를 통해 다시 밖으로 배출된다. toluene은 기본적으로 benzoic acid 로 대사되어 소변을 통해서 glycine conjugate hippuric acid 로 배설되는데 반감기는 약 1~2 시간이다. 약 15~20%의 toluene은 변환되지 않은 상태로 호기되는 공기를 통해서 밖으로 배출된다. Xylene 은 거의 전부가 o-, p-, m-methylbenzoic acid 로 배설되는데 배설은 약 30시간이다. 흡수된 ethylbenzene의 약 64%가 mandelic acid 의 형태로 소변을 통해 배출되고 25%

정도는 phenylglyoxylic acid 의 형태로 배출된다 (Robert R, 1993).

유기용제의 호흡기 폭로에 따른 체내 흡수는 공기중 용재의 농도와 혈액-공기의 Partition Coefficient, 폐포환기 횟수, 폐관류 등과 비례한다. 폐포환기 횟수와 폐관류는 육체적인 운동과 노동강도에 따라 변하기 때문에 실제 작업에 따른 유기용제의 흡수는 다양하게 나타나고 폐로의 흡수는 단순확산을 통해 이루어진다 (Hirohiko ,1994).

유기용제들은 지용성이기 때문에 체내 폭로시 지방이 풍부한 조직인 지방조직, 신경계, 간 등에 주로 분포한다. 일단 폭로된 유기용제는 혈류를 통해 전체 내로 분산되고 혈류-조직막(Blood-tissue membrane)은 비교적 지방질이 풍부하기 때문에 유기용제는 심장이나 근육과 같은 혈류가 많은 기관으로 분포된다. 그러므로 지방조직이 많은 사람일수록 더 많은 양의 유기용제가 축적되고 폭로가 중지된 후에도 느린 속도로 많은 양을 배출하게 될 것이다. 또한 유기용제는 태반을 잘 통과하여 태아에게 영향을 미쳐 기형유발의 원인이 되기도 하며, 또한 흡연자의 경우 비흡연자에 비하여 훨씬 더 체내흡수가 잘된다는 여러 보고가 있으므로 유기용제 작업자들에게는 더욱 주의가 필요하다 (Hajimiragha, 1989).

2. 연구목적

본 연구의 목적은 복합유기용제들을 취급하는 많은 사업장에서 근로자들에게 가장 먼저 호흡기로의 폭로에 의해 단일 유기용제 보다는 두 가지 이상의 유기

용제가 혼합된 상태로 사용되기 때문에, 이러한 복합유기용제들의 폭로가 단일 물질 상태로 폭로되었을 때 보다 생체 내로의 폭로정도를 알아보기 위하여 실험동물을 이용하여 각 유기용제들을 흡입 폭로시켰다. 또한 최근 조선업체에서 집단 유기용제의 중독이 사회 문제화되고 있는 시점에서 조선업체에서 실제 사용중인 신나 중에서 한 제품을 선정하였다.

선정된 Thinner 002는 방향족 탄화수소계(Aromatic hydrocarbons)들로 Tolulene 1%, Ethylbenzene 18%, Xylene 80% 로 구성된 제품이다. 대부분의 thinner제품들은 위 3가지 성분들이 주로 차지하고 있고 사용되는 신나들은 작업 내용에 따라 ethanol, propanol류, acetate류 (ethyl-, butyl-)등이 섞여 다양한 제품으로 사용되고 있는 실정이다.

본 연구에서 사용한 신나 002제품은 3가지 단일물질의 성분비가 일정하지 않고 크게 다르게 구성되어 있어 결과 분석시 많은 변수가 예상되지만 실제 국내에서 생산되어 사용되고 있는 제품(복합유기용제)과 제품 성분인 Xylene, Ethylbenzene 을 각각 농도별로 실험동물에 흡입폭로 시켜 혈액과 whole body 내의 폭로농도를 알아보았다.

II. 재료 및 방법

1. 흡입폭로장치의 설치

액상의 유기용제들은 온도와 압력을 조절하여 증기 및 가스를 발생시켜 실험동물에 폭로시키는 장치를 Fig 1. 과 같이 설치하였다. 유기용제를 폭로시키는 방법은 산업보건연구원 연구자료 95-3-11에서 사용하였던 동일한 폭로장치로서 (Tsuruda, 1989) 방식을 변형 설치한 폭로장치 이다. 흡입폭로 장치는 내부용량 6L의 glass chamber 2개로서 시간당 14~16회의 환기가 되도록 gas pump 와 flow meter 로 혼합가스의 공급량을 조절하였으며, 폭로시 온도는 $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 습도 $50 \pm 5\%$ 로 항온항습장치에 의해 조절되었다.

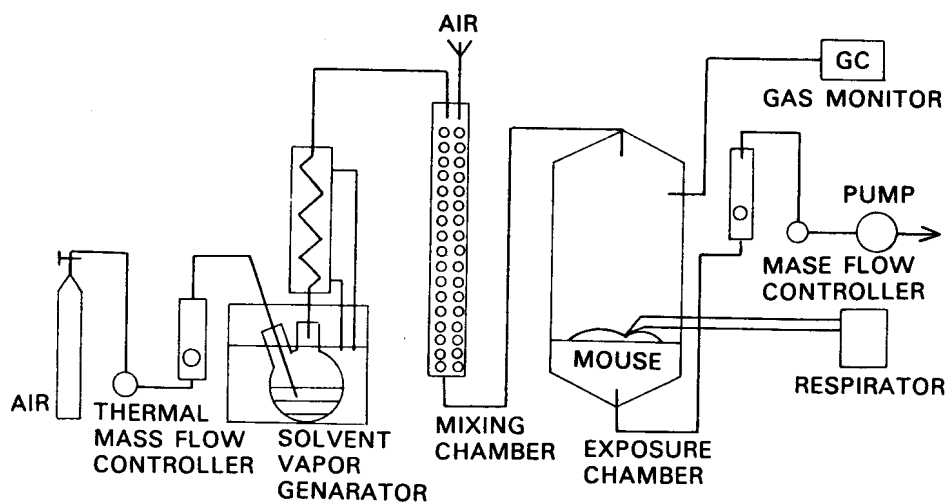


Fig. 1 Exposure system for the solvent inhalation

2. 시험물질 폭로 및 분석

본 실험에서 사용한 복합유기용제는 국내 K사 Thinner 002 와 단일유기용제는 Tolulene, Xylene, Ethylbenzene 으로 특급시약 (일본, Junsei Chem.)을 시험물질로 선택하여 폭로시켰다. Thinner 002 제품의 성분과 함유량을 알아보기 위하여 GC (HP 5890 Series II Plus) , GC-MS (Shimadzu QP5000) 를 이용하였고, 생체시료인 blood 와 whole body는 Headspace Sampler (HP 19395A)를 이용(Radzikowska, 1981)의 방법을 변형시켜 Bath temp 53℃, Valve/loop temp. 57℃에서 분석하였다.

흡입폭로시의 농도와 검량선의 표준가스의 제조는 Air pump (Iwaki Co., Ltd Model ; APN-110.)와 Gas meter (Sinagaw Co., Model ; DC-2A) 등을 이용 10리터 Teflon Bag에 7리터의 깨끗한 공기를 주입후 각 유기용제의 표준가스 (100, 300, 600, 900 ppm)를 제조하여 실제 폭로시 chamber의 농도 정량에 사용하였다.

복합유기용제 002의 정량분석, 정성분석 그리고 혈액 및 실험동물 체내유기용제의 분석조건은 다음과 같다.

[GC condition of 002 thinner analysis]

- oven temp. = 55℃
- Initial temp. (T-1) = 55℃ , 1.5min
- Final temp. (T-2) = 100℃ , 2min

- Temp. increase rate = 7℃ /min
- Injector temp = 210℃
- Detector temp = 230℃
- Detector = Flame ionization detector (FID)
- Column = HP-1 (Crosslinked Methyl Silicone Gum), 25 M x 0.32mm
- Split ratio = 1 : 100

위와 같은 분석조건하에서 thinner 002 를 water bath $22 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 상태에서 100, 300, 900 ppm의 농도로 맞추어 증기가스를 발생시켜 mouse 5마리를 6시간동안 폭로하였고, 그때 폭로된 상태의 단일물질 농도를 별도로 하여 같은 방법으로 농도를 맞추어 폭로시킨 후 mouse 혈액내와 체내 폭로된 유기용제 농도를 알아보았다.

3. 실험동물 및 사육조건

7주령의 SPF ICR 계통의 웅성 mouse (주. 대한실험동물센터)를 분양 받아 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 55 ± 5 , 명암교대시간 12시간 (조명시간 07:00 ~ 19:00)을 유지하는 사육조건에서 1주간 순화시킨 후 체중 42~45g의 건강한 mouse만을 본 실험에 사용하였다.

4. 혈액채취 및 Whole Body 시료 채취

가. 혈액채취

각 물질들을 농도별로 6시간동안 흡입폭로 후 즉시 mouse 들을 에테르 마취시켜 0.25ml의 전혈을 액와정맥에서 채취하고 혈구들을 용해하기 위해 Triton X-100 을 $40\mu\text{l}$ 를 가한 후 ACD 용액 [1L 의 증류수에 4.8g citric acid , 13.2g sodium citrate, 14.7g dextrose ; Acidium citricum dextrose solution (ACD) (NIOSH, 1984)] 을 $250\mu\text{l}$ 섞어 10ml 용량의 Headspace 분석용 vial 에 넣어 teflon-covered 고무마개로 완전 밀봉하여 분석시 까지 냉장고 4°C 에서 보관하였다. 이때 샘플의 분석은 3일이 경과하지 않도록 하고 가능하면 즉시 분석하였다.

나. Mouse의 Whole Body 분석

혈액채취가 끝난 폭로된 실험동물을 충분한 양의 액체질소 (LN_2) 가 담긴 stainless steel jar에 넣고 얼린 후 액체질소가 있는 상태에서 polytron homogenizer (Kinematica, Switzerland, Model PT 48/2 ST "OD")로 완전히 분쇄하였다. 이때 계속하여 액체질소를 채워 실험동물의 체내에서 폭로된 유기용제가 휘발되지 않도록 하였다, 그림2 (Tsuruta, 1987) 와 같이 완전히 갈린 실험동물 분쇄물을 혈액채취후 처리한 것과 같은 방법으로 0.5 g을 저울에 달아 $80\mu\text{l}$ Treton X-100 과 ACD solution $500\mu\text{l}$ 을 섞어 Headspace 분석용 vial 에 넣고 위와 같은 Vial에 마개로 완전 밀봉하여 분석 시까지 냉장고에 보

관하였다.

< Analysis of solvents remained in the whole body >

- ① Exposed Mouse
 - ↓ frozen in liquid nitrogen, homogenized in liquid nitrogen
 - ↓ by polytron homogenizer
- ② Mixing 500mg of the homogenate with liquid nitrogen,
 - ↓ evaporation of liquid nitrogen to obtained accurate weight
 - ↓
- ③ Addition of 500ml ACD solution
 - ↓ capping
- ④ Analysis in Gas chromatograph (FID) using head space

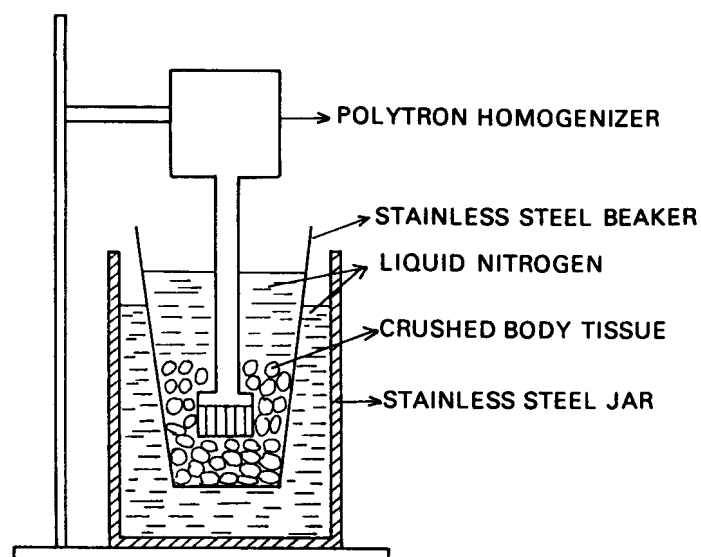


Fig. 2 Apparatus for homogenizing mouse whole body in liquid nitrogen

III. 결 과 및 고 찰

1. Xylene 85 ppm, 228 ppm 폭로 결과

그림 1과 같이 설치한 흡입폭로장치를 이용하여 신나 002의 단일유기용제인 Xylene 을 85 ppm 과 228 ppm 을 폭로시켜 분석하여 표 1과 같은 결과를 얻었다.

Xylene 85ppm, 288ppm 을 각각 6시간 폭로했을 때 mouse 혈액내의 농도는 62ppm, 177ppm으로 나타나 폭로된 양에 비례하여 혈액 내에 흡수된 것을 볼 수 있다. 일정 농도별로 6시간 동안 폭로시 5마리 각각의 분석결과 저농도에서 보다 고농도인 228ppm에 폭로된 mouse에서 개체간의 차이가 좀더 크게 나타났다.

Table 1. The absorption of xylene in the blood and whole body after 6hrs of inhalation exposure .

Exposed Conc. 85 ± 5 (ppm)		228 ± 10 (ppm)	
Blood (ppm)	Whole Body (ppm)	Blood (ppm)	Whole Body (ppm)
65.3	81.4	194.6	244.7
73.8	93.4	177.1	194.6
50.8	78.7	142.8	187.7
66.7	84.0	187.5	277.2
53.8	80.3	182.2	236.4
* 62.1 ± 9.6(0.73)	83.6 ± 5.8[0.98]	176.8 ± 20.1(0.78)	228.1 ± 37.1[1.0]

* ; Average ± S.D, () ; Blood/air ratio, [] ; Whole body/air ratio

2. Ethylbenzene 23ppm, 80ppm 폭로 결과

Xylene 의 폭로에 이어 ethylbenzene 의 흡수정도를 알아보기 위하여 같은 방법으로 ethylbenzene을 23ppm, 80ppm 을 폭로시켜 혈액과 whole body를 전 처리하여 G.C Head space로 분석한 결과 표2와 같은 농도로 폭로되었다.

Table 2. Result of exposed to ethylbenzene for six hours .

Exposed Conc. 23 ± 4 (ppm)		80 ± 8 (ppm)	
Blood (ppm)	Whole Body (ppm)	Blood (ppm)	Whole Body (ppm)
53.1	42.3	174.8	169.3
56.6	46.2	189.3	185.2
44.4	44.2	182.2	173.4
38.2	38.2	179.9	166.3
46.9	51.5	196.4	185.2
* 47.8±7.2(2.08)	44.5±4.9[1.93]	184.5±8.4(2.31)	175.9±8.9[2.20]

* ; Average ± S.D, () ; Blood/air ratio, [] ; Whole body/air ratio

이 결과를 표1과 비교하면 80ppm 폭로시 ethylbenzene이 xylene 보다 혈액 흡수 량에서 약 2배정도 많이 흡수된 것을 알 수 있었고 whole body 의 경우도 xylene 보다 2배 이상 흡수된 농도가 높게 나타나, 두 물질은 혼합하여 같은 농도에서 일정시간 폭로시는 ethylbenzene 이 xylene 보다 체내 흡수가 잘 일어난다고 볼 수 있다.

3. 002 Thinner 100ppm 폭로 결과

Xylene 과 Ethylbenzene 폭로 시와 동일한 흡입폭로 장치를 이용 복합유기용제 상태에서 흡입폭로 영향을 알아보기 위하여 thinner를 100 ppm이 되도록 발생장치를 조절하여 mouse 5마리를 6시간 폭로하였다. 이때 시간별 챔버내 각 유기용제 발생농도를 측정된 결과 표3 과 같은 농도로 폭로되었다. 6시간 동안 각 유기용제별 폭로된 챔버내 농도는 Xylene 이 72.2 ppm, ethylbenzene 31.1 ppm 그리고 toluene 이 약 1ppm 으로 thinner 002의 조성비율과 비슷했으나 ethylbenzene 의 발생량이 약간 많았고 Xylene 이 약간 줄어든 %를 나타냈다. 이는 20℃의 챔버 농도이므로 사업장에서 신나 002작업 시도 ethylbenzene 의 자연 증발량이 xylene보다 조금더 많으리라 생각된다.

Table 3. Exposure condition for thinner during 6hrs of inhalation exposure.

Solvents Sampling Time	Toluene (ppm)	Ethylbenzene (ppm)	Xylene (ppm)	Thinner (ppm)
1 H	N.D	28.1	77.3	105.4
2 H	1.6	30.3	70.9	102.8
3 H	1.0	36.4	72.7	110.1
4 H	N.D	33.1	67.4	100.5
5 H	N.D	27.7	72.5	100.2
Average±S.D (%)	0.5±0.7 (0.5 %)	31.1±3.6 (30.0 %)	72.2±3.6 (69.5)	103.8±4.1

* N.D : Not detection

이때 각 유기용제 별 농도는 Toluene ; $418.8 \text{ mg/m}^3 \times 0.005 = 2.094 \text{ mg/m}^3$

Xylene ; $418.8 \text{ mg/m}^3 \times 130.25 = 130.25 \text{ mg/m}^3$

Ethylbenzene ; $418.8 \text{ mg/m}^3 \times 0.722 = 302.37 \text{ mg/m}^3$

으로 총 농도는 434.7 mg/m^3 이었다.

신나 103.8ppm에서 6시간 동안 폭로시킨 5마리 mouse를 폭로 후 즉시 채혈하고
미로 액체질소에 얼려 분쇄하여 GC Headspace 로 분석하였다. 혈액분석 결과 표4와
같은 농도로 폭로되었는데 이는 100ppm의 신나폭로시 챔버의 발생농도와 거의 비슷한
농도였다.

Table 4. Concentration of solvents in the blood after 6hrs thinner 100ppm exposed.

Solvents Mouse	Toluene (ppm)	Ethylbenzene (ppm)	Xylene (ppm)	Total Thinner (ppm)
1	1.9	41.5	63.4	106.8
2	1.6	32.7	76.2	110.5
3	1.2	29.2	59.2	89.6
4	1.4	49.4	60.8	116.6
5	1.8	26.4	67.1	95.3
Average $\pm$ S.D. (%), [] ^㉑	1.6 $\pm$ 0.3 (1.5%)	35.8 $\pm$ 35.8 (34.5%), [0.87]	65.3 $\pm$ 6.8 (62.9%), [0.91]	103.8 $\pm$ 11.1 [1.0]

㉑ = blood/air ratio

Note> Xylene, Ethylbenzene ; 1mg/L = 230ppm

Toluene ; 1mg/L = 266ppm

Table 5. Concentration of solvents in the whole body after 6hrs thinner 100ppm exposed.

Solvents Mouse	Toluene (ppm)	Ethyl benzene (ppm)	Xylene (ppm)	Total tinner (ppm)
1	1.5	53.2	102.6	157.3
2	1.4	40.3	84.1	125.8
3	1.1	38.2	87.4	126.7
4	1.7	29.6	73.7	104.5
5	0.9	31.2	65.2	97.3
Average $\pm$ S.D. (%), [] ^㉑	1.3 $\pm$ 0.3 (1.1%)	38.4 $\pm$ 9.5 (31.4%), [1.24]	82.6 $\pm$ 14.2 (67.5%), [1.15]	122.3 $\pm$ 23.4 [1.18]

㉑ = whole body/air ratio

신나 100ppm에서 6시간 동안 폭로결과 5마리 mouse 혈액내의 각 유기용제 농도는 Ethylbenzene 이 35.8ppm, Xylene 이 65.3ppm 으로 나타나 이는 폭로시의 농도와 차이는 보이지 않았다. 또한 폭로된 mouse whole body 분석 결과 Ethylbenzene 의 농도는 38.4ppm, Xylene 은 82.6ppm 혈액내의 농도보다 약간 높게 나타났다.

4. 002 Thinner 300ppm 폭로 결과

신나 100ppm 폭로에 이어 300ppm 을 폭로시켜 보았다. 이때 실제 챔버내 6시간 평균 폭로 농도는 표6 과 같이 약 299ppm으로 발생하는 각 유기용제별 농도는 Toluene 이 2.4ppm, Ethylbenzene 이 86.9ppm, 그리고 Xylene 이 209.5 ppm 으로 폭로되었다. 이는 100ppm 폭로시의 각 유기용제 폭로농도와 비교하면 거의 3배 정도의 농도였다.

Table 6. Exposure condition for thinner 300ppm during 6hrs of inhalation exposure.

Solvents Sampling time	Toluene (ppm)	Ethylbenzene (ppm)	Xylene (ppm)	Thinner (ppm)
1 H	2.6	85.7	223.2	311.5
2 H	3.1	82.5	225.0	310.6
3 H	2.2	88.1	208.4	298.7
4 H	1.5	91.3	188.1	280.9
5 H	2.4	86.8	202.6	291.8
Average±S.D. (%)	2.4±0.6 (0.8%)	86.9±3.2 (29.1%)	209.5±15.1 (70.1%)	298.7±12.9

신나 300ppm 에서 6시간 동안 폭로시킨 혈액 내와 whole body의 농도를 분석한 결과 표7, 8과 같이 나타났다.

Table 7. Concentration of solvents in the blood after 6hrs thinner 300ppm exposed.

Solvents Mouse	Toluene (ppm)	Ethyl benzene (ppm)	Xylene (ppm)	Total Thinner (ppm)
1	2.7	98.6	110.9	212.2
2	1.8	107.2	139.2	248.2
3	2.9	120.1	191.5	314.5
4	3.7	119.3	178.1	301.1
5	2.6	95.2	100.4	198.2
Average $\pm$ S.D. (%), [] ^a	2.7 $\pm$ 0.7 (1.1%)	108.1 $\pm$ 11.5 (42.4%), [1.24]	144.0 $\pm$ 40.1 (56.5%), [0.96]	254.8 $\pm$ 51.9 [0.85]

^a = blood/air ratio

표7과 같이 각 mouse 혈액내의 유기용제별 평균농도는 Tolulene 2.7ppm, ethylbenzene 이 108.1ppm, Xylene 은 144ppm 이었다. 폭로시 챔버내의 농도 보다 ethylbenzene 이 많이 (1.24배) 흡수되었고 상대적으로 Xylene 은 적게 (0.96배) 흡수된 것을 볼 수 있었고, 또한 폭로된 mouse 생체내 유기용제의 농도는 동물간 표준편차가 크게 나타났다. 이는 동물실험에서는 자연히 발생하는 개체간의 오차이다.

Table 8. Concentration of solvents in the whole body after 6hrs thinner 300ppm exposed.

Solvents Mouse	Toluene (ppm)	Ethylbenzene (ppm)	Xylene (ppm)	Total Thinner (ppm)
1	2.2	125.2	105.2	232.6
2	2.3	173.1	194.5	369.9
3*	2.8	211.1	262.6	476.5
4*	2.7	218.3	269.0	490.0
5	2.7	138.2	133.9	274.1
Average $\pm$ S.D. (%), [] ^a	2.4 $\pm$ 0.2 (0.7%)	146.2 $\pm$ 25.9 (50.0%), [1.7]	144.5 $\pm$ 45.6 (49.3%), [0.7]	293.1 $\pm$ 70.4 [0.97]

^a = whole body/air ratio

3*, 4* = missing data

300ppm 의 신나 002 폭로결과 mouse whole body 내의 농도는 Toluene 이 2.4ppm, ethylbenzene 173.2ppm, 그리고 xylene 이 193.0ppm 으로 분석되었다. 이는 전체 폭로된 챔버내의 유기용제 비율을 본다면 신나 002의 경우 Xylene 보다 ethylbenzene 이 blood 와 body 내에 흡수가 잘됨을 볼 수 있었다.

5. 002 Thinner 900 ppm 폭로 결과

6시간 동안 폭로시킨 챔버내의 신나의 평균농도는 898.1ppm 이었다. 이때 유기용제 각각의 농도는 Toluene 이 9.1ppm, ethylbenzene 258.2ppm 그리고 xylene 632.6ppm 으로 앞의 실험인 신나 100ppm 폭로시 보다 각 유기용제들의 농도는 약 9배정도 높게 폭로된 것이다.

Table 9. Exposure condition for thinner 900ppm during 6hrs of inhalation exposure.

Solvents Sampling Time	Toluene (ppm)	Ethylbenzene (ppm)	Xylene (ppm)	Thinner (ppm)
1 H	7.2	244.3	638.5	890.0
2 H	9.3	256.7	647.2	913.2
3 H	11.8	270.3	627.4	909.5
4 H	8.8	275.3	597.6	881.7
5 H	8.3	244.2	652.5	896.0
Average±S.D. (%),[] ^①	9.1±1.7 (1.0)	258.1±14.4 (28.7)	632.6±21.8 (70.4)	898.1±13.2

표 9와 같이 폭로된 mouse 의 혈액 및 whole body 를 분석한 결과 각 유기용제의 농도는 표 10, 11과 같이 나타났다.

Table 10. Concentration of solvents in the blood after 6hrs thinner 900ppm exposed.

Solvents Mouse	Toluene (ppm)	Ethyl benzene (ppm)	Xylene (ppm)	Total Thinner (ppm)
1	9.4	136.2	232.1	377.7
2	8.5	174.3	271.2	454.0
3	8.8	177.6	265.9	452.3
4	12.6	245.5	406.1	664.2
5	14.2	296.8	413.0	724.0
Average±S.D. (%), [] ^{a)}	10.7±2.5 (2.0%), [1.18]	206.1±64.2 (38.6%), [0.80]	317.7±85.2 (70.4%), [0.50]	534.4±150.5 [0.59]

① = blood/air ratio

표 9와 같이 폭로된 mouse 혈액 1L 내의 유기용제별 농도는 Toluene 이 10.7ppm ($10\mu\text{L/L}$), ethylbenzene 206ppm ($895.9\mu\text{L/L}$), 그리고 xylene 이 317.6ppm ($1381.2\mu\text{L/L}$) 이었다. 이를 표 7과 비교하면 혈액 내 Toluene 의 경우 3배 이상 (2.7ppm → 10.7ppm) 증가한 반면에 ethylbenzene 은 1.9배 그리고 xylene 은 2.2 배 가 증가한 것이다. 이는 고농도 폭로 (900ppm) 시 혈액과 체내 폭로 농도는 어느 정도 포화상태로 축적됨을 볼 수 있다.

Table 12. Concentration of solvents in the whole body after 6hrs thinner 900ppm exposed.

Solvents Mouse	Toluene (ppm)	Ethylbenzene (ppm)	Xylene (ppm)	Total Thinner (ppm)
1	11.2	166.9	300.2	478.3
2	10.5	209.8	327.2	547.5
3	9.2	206.1	318.7	534.0
4	14.7	288.5	419.0	722.2
5	13.3	354.2	423.7	791.2
Average±S.D. (%), [] ^{a)}	11.8±2.2 (1.9%),	245.1±58.9 (39.9%), [0.95]	357.8±58.9 (58.2%), [0.97]	614.6±134.5 [0.68]

① = whole body/air ratio

900ppm 폭로시 혈액과 마찬가지로 whole body의 에서도 폭로된 농도보다 적게 축적되어 어느정도 포화상태로 되었음을 볼수 있다.

지금까지의 단일 유기용제와 혼합유기용제 (신나 002)의 폭로실험을 종합해보면 표 13과 같다.

Table 13. Comparison of the ratios of blood/air and whole body/air between single solvent and mixed solvent exposure.

	Single solvent exposure				Mixed solvent exposure					
	Xylene		Ethylbenzene		Xylene		Ethylbenzene			
Concentration (ppm)	85	228	23	80	72	210	633	31	87	173
B/Air (Ratio)	0.73	0.78	2.08	2.31	0.91	0.69	0.5	0.87	1.24	0.8
WB/Air(//)	0.98	1.0	2.31	2.20	1.15	0.79	0.57	1.24	1.7	0.95

* B, Blood ; WB, Whole body

단일물질 폭로시와 복합물질 폭로시의 혈액과 조직의 흡수율을 비교하여 보면, xylene은 단일물질 85 ppm의 폭로시 혈액과 조직에 각각 0.78, 0.98, 였고 228ppm 폭로시는 혈액과 조직에 각각 0.78, 1.0 으로 폭로농도에 관계없이 거의 같은 흡수농도의 비율을 보여주고 있다. Ethylbenzene 은 23 ppm 폭로시 혈액과 조직의 흡수율은 각각 2.08, 2.31이고, 80ppm 폭로시 2.31, 2.20 으로 거의 같은 흡수율을 나타냈다. 그러나 Ethylbenzene 의 흡수율은 혈액에서 xylene 의 3배, 조직에서는 2배 가량의 높은 수치를 보여주고 있다.

복합물질 thinner 002의 100ppm (xylene 72ppm, ethylbenzene 31ppm) 폭로시 xylene 의 혈액과 조직에서의 흡수율은 단일물질 폭로시 (xylene 85 ppm) 의 흡수율과 거의 큰 차이를 보이지 않았고, thinner 300 ppm (xylene 210 ppm, ethylbenzene 87ppm) 폭로시에도 흡수율은 단일물질 폭로시 (xylene 210 ppm) 와 거의 유사함을 볼 수 있다.

이상의 결과로 알수 있는 것은 mouse whole body 내 ethylbenzene 과 xylene 의 흡수를 비교하면 혈액에서와 마찬가지로 xylene 보다 ethylbenzene 이 상대적으로 흡수가 잘 이루어진 것을 볼 수 있다. 이러한 것은 유기용제류의 흡입폭로시 체내 흡수는 각 장기별 지방 함유량에 따라 차이가 있어 지방량이 많은 조직에서는 흡수가 잘 일어난 뿐만 아니라 체내 배출도 늦게 일어난다는 많은 보고가 있다(Angerer 1979, Robert 1993)

Thinner 폭로시와 ethylbenzene 만 폭로시켜 얻은 결과를 비교해 본 결과 blood 내의 ethylbenzene 의 농도가 신나의 폭로시 보다 높게 나왔으나, whole body 에서는 별다른 유의성이 없었다. 이로서 ethylbenzene이 신나와 xylene보다 혈액내의 흡수가 잘 일어난다는 것을 알 수 있었다. 이는 사람에서 유기용제의 피부 흡수율이 ethylbenzene 22~23 mg/hr/cm², xylene 4.5~9.6 mg/hr/cm² 로 ethylbenzene 이 xylene 보다 2배 이상의 피부흡수율을 나타낸다는 연구결과 (ACGIH, 1992) 와 비교해볼 때, 본 연구인 mouse의 흡입폭로 실험에서도 비슷한 경향으로 나타났다.

복합유기용제를 이용한 비슷한 실험인 rat 를 이용한 m-xylene 과 toluene을 각각 100ppm 씩 7시간 혼합유기용제로 폭로한 연구 (Korsak, 1991) 를 살펴보면, Xylene 폭로시 혈중농도가 2시간까지는 증가하고 그후 정체되었으나, xylene 과 toluene의 혼합

폭로는 5시간 이후에 재차 증가하여 혈중농도가 상승되었고, tolylene 보다 xylem의 흡수가 높게 나타났다. 이러한 이유는 xylem이 tolylene 보다 흡수율이 높거나, 생체내 다른 대사물질로의 전환 (Biotransformation) 이 적게 일어난다고 볼 수 있다. 그러나 사람을 대상으로 한 연구 (Tarkowski, 1983)는 흡입을 통한 xylene 의 생체내 정체는 신장으로 영향을 일으키지 않는다고 하였다.

사람을 대상으로 한 유기용제류의 복합흡입 폭로에 의한 대사물질 변화에 관한 연구에 의하면, 뇨를 통한 hippuric acid 로의 대사시 서로 방해작용 (metabolism inhibit) 을 한다고 하여 (Juha Liira 1988, Engstrom 1984) 생체대사 면에서는 복합유기용제의 폭로가 생체내 대사속도를 늦게 한다는 것을 알 수 있다.

다른 연구인 (Kenji, 1993) Rat를 이용한 Thinner (toluene 38.1%, xylene 5%, methanol 4.3%, ethylacetate 17.6%)를 하루 10분씩 2회를 1주일간 흡입폭로 시킨 결과 전립선(prostate) 과 정소(testes)의 무게가 줄었고, 남성호르몬인 testosterone의 분비가 유의성있게 감소하여 웅성 rat의 생식독성이 있다는 보고도 있다. 그리고 toluene과 xylene 혼합물의 급성 및 아급성 흡입폭로는 중추신경계와 호흡기계에 단일 폭로시 보나 상승효과가 있다고 하였으나 아직 그 이유는 불확실하다고 (Korsak 1988, Sokal 1990) 하였다.

또한 이두 유기용제의 혼합폭로시 생체 내에서 상호 대사작용을 방해하기 때문에 체내에서 오래 머물게되어 결과적으로 독성의 영향이 상승된다 (Ikeda 1983)고 하였다.

이러한 복합유기용제의 흡입독성연구는 아직까지 별로 수행되어 지지 못해 그에 대한 확실한 영향판단이 어려운 상태이므로, 실제 산업현장에서 다양한 종류와 구성으로 사용되고 있는 복합유기용제들에 대한 연구가 지속적으로 수행되어야 할 것으로 생각된다.

Ⅳ . 결론 및 요약

지금까지 국내외 적으로 실험동물을 이용한 복합유기용제의 흡입폭로에 대한 인구가 많지 않은 상태에서, 국내에서 실제 사용되고 있는 신나제품 002(K사 제품) 과 그 주성분을 Mouse 에 각 농도별로 6시간 폭로시킨 결과 다음과 같다.

1. 단일유기용제를 흡입챔버에서 6시간 동안 폭로시켜 mouse의 혈액 및 조직 (Whole body)에서의 흡수비를 알아본 결과 ethylbenzene 이 xylene 보다 높게 나타났다.
2. 단일유기용제 폭로시 혈액과 조직의 흡수비율은 폭로시의 농도에 큰 영향은 없었다.
3. xylene 과 ethylbenzene 이 주성분인 혼합유기용제인 신나002를 폭로시킨 결과, ethylbenzene 의 흡수율은 단일물질 폭로시보다 훨씬 적게 나타났다.
4. 혼합유기용제인 신나 002 폭로시 다르게 나타난 것은 두 물질이 서로 흡수를 방해하거나 생체내 전환속도 (Biotransformation) 가 다르기 때문이라고 할 수 있다.

V. 참고 문헌

- Hiroshi Tsuruta. Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice in vivo. Industrial Health. 1989, 27, 37-47.
- NIOSH Manual of Analytical Methods. 3rd. Ed. 1984. Method 8002.
- Letters of the Editor. A method for calculating the skin absorption rate from the amount retained in the whole body of skin-absorbed toluene in mice. Industrial Health. 1987. 25, 215-220.
- Letters of the Editor. A procedure for determining volatile solvents in mouse whole body. Industrial Health. 1984, 22, 219-222.
- Kenji Yamada. Influence of lacquer thinner and some organic solvents on reproductive and accessory reproductive organs in the male rat. Biol. Pharm. Bull. 1993. 16 (4) 425-427
- Radzikowska-kintzih. Internal standardization in the headspace analysis of organic solvents in blood. Int Arch occup. Environ Health. 1981. 49, 115-121.
- Hirohiko Ukai, Shiro Takada, Shumen Inui, *et. al.* Occupational exposure to solvent mixtures : Effects on health and metabolism. Occup Environ Med. 1994. 51 , 523~529

- Hajimiragha H. Levels of benzene and other volatile aromatic compounds in the blood of non-smokers and smokers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1989. 61 , 513~516.
- ACGIH. Biological monitoring of exposure to industrial chemical ; Proceedings of the United States-Japan cooperative seminar on biological monitoring. 1992, 131~136
- Juha Liira, Vesa Riihimaki, Kerstin Engstrom, Pirkko Pfaffli. Coexposure of man m-xylene and methyl ethyl keton. *Scand J Work Environ Health.* 1988, 14 ; 322~327
- Engstrom K, Riihimak V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health.* 1984, 54 ; 355~363
- Zofia Korsak, Jerzy A. Sokal, Radoslaw Swiercz. The toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. *Polish J Occup Med Environ Health.* 1991. 4(4) ; 377-382
- Tarkowski S. Excretion of methyl hippuric acids in the urine of persons exposed to xylene and to mixture of solvent ; In health effects of combined exposures to chemicals in work and community environments. WHO, Regional office, Europe, Copenhagen, Interim Document, 1983, 11, 269~282

Korsak Z, Sokal J, Dedyk A, Tomas T. Toxic effects of combine exposure to toluene and xylene in animals. I, Acute inhalation study. Pol J Occup Med, 1988, 1, 45~50

Sokal J, Korsak Z. The additive rule in the evalution of health effects of combined exposure to solvents-dose it hold? Pol J Occup Med, 1990, 3, 333~336

Ikeda M. Internationals and health aspects of exposure to mixtures of organic solvent. In health effects of combined exposures to chemicals in work and community environments. WHO, Regional office, Europe, Copenhagen, Interim Document, 1983, 11, 77~96