

연구자료
독성96-7-19

유기용제의 피부 흡수속도 연구

1996



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과를 1996년도 산업보건연구원의 연구사업 중 “유기용제의 피부 흡수속도 연구”에 대한 최종 연구보고서로 제출합니다.

1996년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문 영 한

연구책임자 : 책임연구원 김 현 영

공동연구자 : 책임연구원 유 일 재

연구원 정 용 현

목 차

Abstract	1
I. 서 론	3
1. 연구배경	3
2. 연구목적	6
II. 재료 및 방법	7
1. 시험물질	7
2. 실험동물	7
3. 실험방법	8
1) 피부 투과속도(In vitro법) 측정	8
2) 피부 흡수속도(In vivo법) 측정	9
4. 통계처리	15
III. 실험결과	16
1. 단일물질 유기용제의 피부 투과속도	16
2. 복합물질 유기용제의 피부 투과속도	21
3. 체내잔존량 측정법에 의한 유기용제의 피부 흡수속도	29
IV. 고 찰	31
V. 결 론	39
VI. 참고문헌	40

Study on the Skin Absorption Velocity of the Organic Solvents

Kim, Hyeon Yeong., Yu, I. J., Chung, Y. H., Moon, Y. H.

Industrial Health Research Institute

Korea Industrial Safety Corporation

34-4, Kusan-Dong, Bupyeong-ku, Incheon-Si, 403-120, Korea

- Abstract -

The penetrating speeds of organic solvents into the skin were measured utilizing Nude mice(Crl:SKH-hrBR) and diffusion cell methods and measuring internal residues of the organic solvents. The results were as follows:

1. The penetrating speeds of toluene, m-xylene, MEK, MIBK, ethanol, iso-propyl alcohol and 2-bromopropane into the skin were 0.4832 mg/cm²/h, 0.1738 mg/cm²/h, 1.124 mg/cm²/h, 0.6627 mg/cm²/h, 1.747 mg/cm²/h, 1.359 mg/cm²/h, and 2-bromopropane 4.165 mg/cm²/h respectively.

2. The penetrating speeds of the mixtures of two, toluene and m-xylene, the mixture of three, IPA, ethyle acetate, and MIBK, the mixture of five, toluene, m-xylene, iso-propyl alcohol(IPA), ethyl acetate(E.A), and methyl isobuthyl ketone(MIBK) were 0.172 mg/cm²/h, 1.431 mg/cm²/h, and 2.983 mg/cm²/h respectively.
3. The absorption speeds of 2-bromopropane and styrene which were measured by in vivo processes were 3.12 mg/cm²/h and 1.44 mg/cm²/h respectively. The absorption speed of 2-bromopropane measured in vivo was 74.9% of that measured by in vitro methods, 4.165 mg/cm²/h.
4. As single solvents, the penetrating speeds of alcohol group was the highest, Ester group was the second, and the aromatic compound group was the third, indicating that the more the solvents were soluble into water, the faster the solvents penetrated into skin, with the exception of the case of 2-bromopropane. In the case of the mixture of organic solvents of same line, the penetration occurred according to the penetrating speeds of the individual organic solvents and no increase in the penetrating speeds was observed. However, in the case of the mixture of organic solvents of different polarities and physicochemical properties, the penetrating speeds were elevated and also the amount of solvents penetrated into skin was increased.

유기용제의 피부 흡수속도 연구

김현영, 유일재, 정용현, 문영한

한국산업안전공단 산업보건연구원

산업독성연구실

인천광역시 부평구 구산동 34-6, 403-120

I. 서 론

1. 연구배경

작업환경에서 근로자들의 화학물질 흡수 경로는 호흡기를 통한 경기도(經氣道) 경로와 피부로 부터의 경피(經皮) 흡수경로, 입으로 부터의 경구(經口) 흡수경로 등 크게 3경로를 통해 체내에 흡수되며 유해물질의 경우 이로 인하여 각종 건강장해를 일으키기도 한다. 이들중 음식물의 섭취나 내복약의 투여등 경구 경로에 의한 체내 섭취량은 입으로 부터의 섭취량에 의해 결정 되므로 이와 관련된 건강장해 및 유해성에 관한 연구는 많이 되어 왔으나, 유해가스를 사용하는 작업공정, 유기용제 취급공정, 화학약품 배합공정 등 유해 화학물질을 제조, 사용하는 작업환경에서 근로자들의 화학물질 흡수경로(흡입과 피부흡수등)에 의한 건강장해 발생 메카니즘을 충분히 고려하여 각종 화학물질의 건강장해 연구 및 유해성 평가에 관한 자료는 매우 부족한 실정이다.

특히 경피 흡수는 흡수량의 측정도 어렵지만 경구(經口)나 경기도 경로(經氣道經路)와 같이 화학물질의 흡수에 따른 생체의 영향을 쉽게 느끼지 못하며 피부흡수는 자신 스스로가 그 물질을 섭취할 목적이 아니기 때문에 체내 흡수량에 대해서도 자연 소홀히 취급되어 왔다고도 볼수 있다.

그러나 근로자의 작업환경 중에는 고농도의 유해물질에 폭로될 경우가 있으며 때로는 작업자의 피부가 유해물질에 직접 접촉 되기도 하고 특히 피부 흡수력이 강한 화학물질을 취급하거나 유기용제를 이용한 탈지 세정작업, 페인트 도장작업, 접착제 사용공정, 반응공정, 희석공정등에서 수작업에 의한 다량의 유해 화학물질을 사용할 경우 신체 접촉에 의한 흡수량을 고려하지 않을수 없을 것이다.

종전의 화학물질 피부흡수 연구는 화장품을 포함한 피부과학이나 약학분야에서 흡수의 용이성과 효과, 밀착성, 경피독성 및 유해성 등이 주로 연구되어 왔으나(Dugard, 1977, Zatz, 1985 등) 최근 작업환경에 있어서 피부흡수와 건강장해, 흡수량의 평가 등 여러분야에서 다양한 연구가 진행되고 있다. 특히 화학물질의 체내 흡수량 중에서 피부흡수에 의한 양도 상당부분 차지하고 있음이 강조 되면서 더욱 많은 관심을 보이고 있다. 1984년 미국의 Brown등은 음료수등에 포함되어 있는 휘발성 유기용제(Toluene, Styrene, Ethylbenzene)의 피부흡수 관련성 연구에서 피부 투과계수를 이용 음료수 섭취, 수영, 목욕등 각종 흡수 조건에 따른 체중(Kg)당 섭취량을 비교한 결과 피부 흡수에 의한 섭취량이 체내 전체 섭취량의 29-91 %(평균 64 %)를 차지하며 체중 Kg당 섭취량은 0.002 mg/Kg-0.18 mg/Kg(평균 0.03 mg/Kg)이라는 사실을 밝혀내고 지금까지 경피 흡수량이 과소 평가되어져 왔음을 지적했다. 따라서 음료수 중의 유해물질 규제를 위한 허용량은 경구섭취 뿐만 아니라 경피흡수에 의한 흡수량도 고려해서 제정할 필요가 있다고 보고하였다(Brown 등, 1984).

그후 같은 지적으로 1987년 Maibach 등도 지하수에 미량 포함된 Nitroaniline, Benzene, PCB등이 수영 또는 목욕시 피부로 부터 흡수되는 흡수량에 대해 연구하고 흡수과다에 따른 건강장해의 문제점을 보고(Maibach 등, 1987)하는 등 유해물질의 경피 흡수량에 대하여 많은 관심을 갖게 하였다.

Wieczorek(1985)는 사람의 유기용제 폭로시험에서 피부로 부터의 흡수량과 호흡기로부터의 흡수량을 폐에서의 유기용제 섭취율과 폐에서의 환기속도 그리고 경피 흡수계수 및 폭로되는 피부면적 등으로 부터 흡수율을 연구한 결과 피부로 부터의 흡수량은 전체 흡수량의 0.1-5 %수준에 해당 한다고 하였고, Tsuruta는 Nude mouse를 이용한 실험에서 경피 흡수량

과 호흡기로부터의 흡수량은 유기용제의 종류에 따라 차이는 있으나 경피 흡수량이 전체 흡수량의 5-11 %에 해당 한다고 하였으며(Tsuruta등,1986), 최근에도 실험동물을 이용하여 피부 흡수속도 및 흡수량의 계량화를 위한 연구와(Tsuruta등, 1984, 1987, 1989, 1996) 사람의 피부를 이용하여 톨루엔 등 유기용제류를 중심으로 한 액상 화학물질에 대한 피부흡수 연구(Daniell, 1992, Ursin, 1995)들이 활발히 진행 되고 있다.

ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienist)에서도 유해물질의 작업 환경 노출기준 활용에 있어 피부흡수의 중요성을 역설하고 피부흡수가 용이하고 피부독성등의 유해성이 있는 물질에 “Skin”표시를 하여 공기중 농도만 측정하여 근로자의 노출실태를 파악하는 것은 부족하며 생물학적 모니터링도 함께하여 피부흡수에 대한 예방책을 세워야 한다고 권고하고 있다.

따라서 산업안전보건법의 “유해물질의 허용농도”(노동부고시 제91-21호) 규정에서도 피부흡수가 쉽고 흡수에 의해 유해성이 강한 것으로 확인된 물질에 대해 “Skin” 표시가 되어있으며 그 물질수는 Acetonitrile을 포함하여 70여종에 이르고 이러한 물질은 점막과 눈 그리고 경피적으로 흡수되어 전신영향을 일으킬수 있는 물질들로(피부자극성을 뜻하는 것이 아님), 경피 흡수에 대한 유해성이 허용농도에 고려되지 않았으므로 경피 흡수를 예방하기 위한 적절한 대책이 강구되어야 한다고 밝히고 있다(노동부, 1991).

Grandjean 등은 세계 17개국의 허용농도 발표 자료 중 275종의 화학물질이 피부 흡수와 관련 있으며 이들중 9개국에서 피부흡수 영향에 대한 공통된 의견을 나타내고 있는 화학물질은 76종에 이른다고 하였다(Grandjean, 1988).

따라서 이러한 자료들을 볼 때 화학물질의 흡수량 평가에 있어서 피부 흡수가 용이한 유해성 물질의 경우 경피로부터의 체내 흡수량의 보정이 필요하며 이를 위해 아직 밝혀 지지않은 각종 유기용제류에 대하여 경피 투과속도와 흡수량을 연구하고자 하였다. 시험물질로는 '96년도 조선업의 유기용제 취급실태조사 보고서(한국산업안전공단, 1996)를 통하여 조선업 근로자들의 유기용제 취급 및 작업환경 실태와 관련하여 도장작업 공정에서 많이 사용하는 페인트나 도료의 희석제(유기용제류) 중 사용량 또는 함유량이 많은 물질을 우선으로 선정하였으며 실험동물은 Nude mouse(Cr1:SKH-hrBR)를 이용하여 경피 투과 및 흡수속도와 흡수량을 연구하였다.

2. 연구목적

화학물질의 피부 흡수 연구는化粧품을 포함하여 물질 자체의 피부 흡수 효과와 피부에의 유해성 유무 및 피부의 밀착성 등 안전성에 관한 정성적 연구를 중심으로 많은 연구가 되어 왔으나 화학물질의 피부 흡수속도 및 흡수량에 관한 정량적 평가 연구는 매우 소홀이 되어왔다. 그러나 산업장에서는 화학물질을 대량으로 장시간 취급하는 경우가 많으며, 취급방법과 작업환경에 따라 근로자의 과도한 유해물질 흡수로 인해 건강장해를 초래할 수가 있다. 따라서 이의 체내 흡수 가능량의 평가를 위해서는 호흡에 의한 흡수량 뿐만 아니라 경우에 따라서는 작업환경에 피부의 노출 및 화학물질의 접촉에 따른 흡수량에 대해서도 정량적 평가의 필요성이 제기되고 있다. 최근 피부 흡수량의 연구에 있어 유기용제의 경우 일반 작업환경에서 피부로 부터의 흡수가 전체 체내 흡수량의 0.1-5%수준(Wieczorek, 1985)에 이르며 작업환경 평가에서도 이의 고려가 필요하다고 지적하였으며, ACGIH의 TLV에서도 Acetonitrile을 포함하여 70여종의 화학물질에 대해 경피 흡수를 예방하기 위한 적절한 대책을 강구하여야 함을 지적하고 있다.

따라서 본 연구에서는 유기용제를 취급하고 작업환경에서 근로자들의 유기용제의 피부접촉에 의한 피부 흡수량의 정량적 평가를 위해 아직 피부 흡수속도가 밝혀지지 않은 화학물질들로서 조선업의 도장작업시 많이 사용되는 휘발성이 강한 유기용제류를 시험물질로 하여 실험동물인 Nude mouse를 이용, 확산셀법과 체내 잔존량 측정법에 의해 유기용제의 피부 투과속도와 흡수속도등을 연구하여 유기용제를 취급하는 작업환경에서 피부접촉에 의한 체내 흡수 가능량을 평가하기 위한 자료로 활용 하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

조선업의 도장공정에서 많이 사용하는 페인트나 도료의 희석제 중(조선업 유기용제 사용지침, 1996) 휘발성이 강하고 사용량이 많은 유기용제를 중심으로 하여 선정 하였으며 시험물질로는 Toluene, m-Xylene, Isopropyl Alcohol, Ethyl alcohol, Ethyl acetate, Butyl acetate, Methyl ethyl ketone, Methyl isobutyl ketone의 시약용 특급을 사용하였으며 복합유기용제의 경우 이러한 단일 물질들을 일정 비율로 충분히 혼합한 후 이를 복합 유기용제용 시험물질로 사용하였다.

2. 실험동물

시험물질의 피부 투과 실험을 위한 피부의 전처리 및 본 실험에서 사용한 피부투과 시험 장치인 In vitro 시험기에 장착이 용이하고, 피부흡수 시험인 In vivo 시험에서 실험동물의 체내에 흡수된 시험물질의 흡수량을 측정하기 위해 동물의 전신을 냉동 분쇄하여 사용하므로 무게가 적고 취급이 간편한 mouse로 선택하였으며, 유기용제의 피부 흡수시험을 위해 많이 사용되는 수컷 Nude mouse(Crl:SKH-hrBR)를 미국 Charles River사로 부터 구입하였으며 도입시 동물은 10-11주령이며 무게는 33 ± 3 g 이었다.

3. 실험 방법

1) 피부 투과속도(In vitro법) 측정

(1) 실험 방법

동물의 복부로 부터 적출한 각질층 피부를 확산 cell에 장착한 후 시험물질의 피부 투과량을 측정할수 있는 확산셀법으로 하였으며 시험장치로는 Tsuruta가 개발한 확산 cell형 피부 투과량 시험장치(Fig. 1 참조)를 이용하였다.

실험에 사용된 피부는 10주령된 Nude mouse(Cr1:SKH-hrBR)의 복부 각질층 피부를 취한 후 피부에 부착된 지방질 및 혈관들을 분리 제거 시키고, 알루미늄 호일에 피부를 평편히 펴서 고정시킨후 사용하였다.

피부 투과시험시 피부의 크기는 내경 18 mm인 테프론 0-ring을 이용 순간접착제(α -cyanoacrylate)로 앞서 취한 각질층 피부에 접착 시키고 무거운 Pb봉(지름 30, 높이 7 mm)으로 눌러 적출된 피부를 0-ring에 충분히 접착 고정시킨 후 In vitro시험 용기인 cell에 장착시킨다.

그리고 시험물질의 피부 투과 흡수액은 생리식염수(NaCl 0.9 %, 대한약품공업주식회사)를 사용하며 cell의 용량인 14.5 cc를 정확히 cell에 넣어 장착된 피부에 밀착되게 하고 항온 진탕시험기(Bio-shaker, BR-30LF)를 이용 시험기 내의 온도가 36.5 ℃로 항온이 될 때까지 숙성 시킨다.

그후 cell 및 흡수액의 온도 변화에 따라 피부와 흡수액의 밀착 정도와 기포가 없는지를 확인하고 시험기內 온도가 사람의 체온 수준인 36.5 ℃로 항온이 되면 시험용 시료(유기용제) 0.5 cc를 cell 상부에 주입하고 즉시 마개로 충분히 밀봉한후, 유기용제가 피부를 투과하여 흡수액인 식염수에 잘 분산 되도록 chamber형 항온진탕기를 이용(90 rpm 수준) 시간 경과별 유기용제의 피부 투과량을 측정한다.

투과된 시험물질의 양은 2시간 경과후 시간별로(2, 3, 4, 5, 6시간) 측정하며 흡수된 용액을 $0.2\ \mu\text{l}$ 씩 sampling하여 G.C를 이용 투과된 시험물질의 농도를 정량한다.

단, 유기용제의 피부 투과시험 시작전 시험물질에 대해 G.C를 Calibration 하여 시료의 분석 조건을 설정토록 한다.

또한, 시료의 sampling은 일정한 시간 간격으로(예, 5분간격) sampling 할수 있도록 G.C의 retention time을 조정하여 시료별 동일 시간에 분석이 가능토록 분석조건을 설정한다.

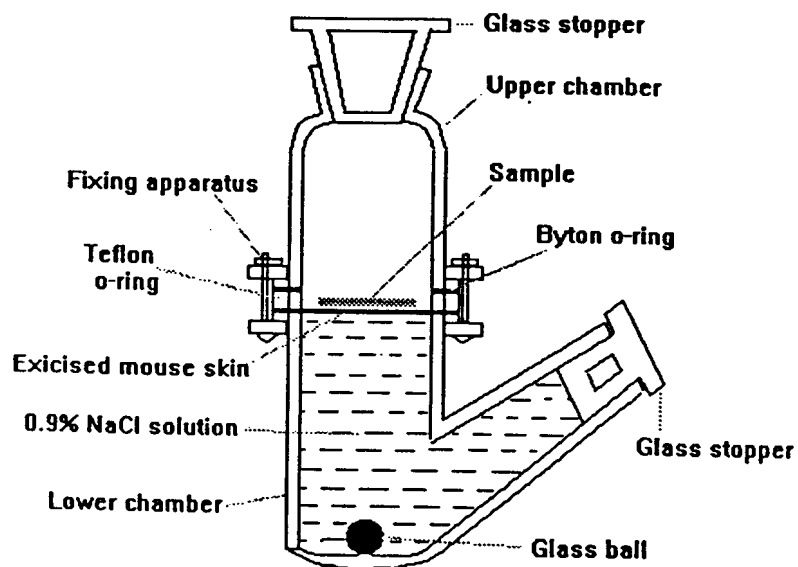


Fig. 1. Scheme of the glass diffusion cell

(2) 시험물질 정량

시험물질의 정량은 FID형 검출기가 부착된 Gas chromatograph를 이용 하였으며 분석 조건은 아래와 같다.

G.C Model : HEWLETT PACKARD 5890(Series II Plus)

Detector : FID(Flame Ionization Detector)

Column : HP-1(Crosslinked Methyl Silicone Gum, 0.32 m/m, 0.52 μ m, 25 m)

Oven temp. : 80 $^{\circ}$ C

Injection temp. : 250 $^{\circ}$ C

Detector temp. : 250 $^{\circ}$ C

Pressure : 2 - 10 psi

Flow : 0.805 ml/min

Split ratio : 20 : 1

Injection volumn(Sampling) : 0.2 μ l

(3) 피부 투과량 계산

시험물질의 피부 투과량은 시간별로 흡수액에 투과된 시험물질의 양(μ l/ml)을 측정하고 이의 농도에 시험물질의 비중(Sg)과 흡수액의 총량, 피부 투과면적(시험물질의 피부 접촉면적 : 지름 18 m/m)으로 부터 시간별 피부면적당 시험물질의 투과량을 아래와 같은 식으로 계산 하였으며, 피부 투과량과 투과시간에 따른 시험물질의 피부 투과속도(mg/cm²/h)를 구하였다.

$$\text{피부투과량 (mg/cm}^2\text{)} = \mu\text{l/ml} \times \text{Sg} \times 14.5 \text{ ml} / (0.9)^2 \times 3.14 \text{ cm}^2$$

2) 피부 흡수속도(In vivo법) 측정

체내 흡수된 시험물질은 각종 장기, 혈액, 기타 조직 등에 넓게 분산되기 때문에 체내 흡수량을 정량하기 위하여는 실험동물의 각 장기와 혈액, 조직으로 부터 시험물질을 각각 정량하여 이의 양을 합산하는 방법과 시험물질이 흡수된 실험동물의 전신을 homogenizer로 미세하고 균일하게 분쇄한후 유기용매를 이용 흡수된 시험물질을 추출하여 흡수된 물질의 양을 측정하는 방법이 있다.

전자의 경우는 조작이 복잡하고 시간이 많이 소요되는 단점이 있어 후자의 homogenizer를 이용한 방법을 사용 하였다. 동물의 조직 분쇄시 시험물질인 유기용제의 휘발을 방지하기 위해 그림 2와 같이 액체질소를 이용 저온 분쇄가 가능한 homogenizer 장치를 사용하였다.

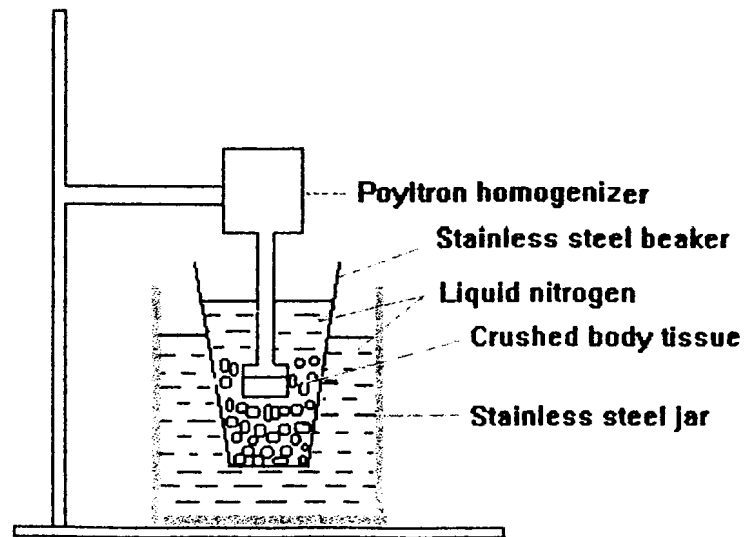


Fig. 2. Apparatus for homogenizing a mouse whole body in liquid nitrogen.

(1)시험방법

11-12주령된 Nude mouse(Crl:SKH-hrBR)를 폭로 시간 군별로 하여 pentobarbital (sigma사)로 마취(200 mg/10 ml증류수 용액을 0.05 - 0.1 ml투여) 하고 고정판에 테이프로 시험군별(5 min, 10 min군) 고정시킨다.

시험물질의 피부 접촉을 위해 O-ring형 유리관(내경: 20 mm, 높이: 15 mm)의 한쪽면에 순간접착제(α -cyanoacrylate)를 바르고 반대편에는 접착 테이프를 붙인후 동물 복부에 Fig. 3과 같이 시험용 유리관을 장착 시킨다.

각 실험동물별 시험 시간별로 유리관속에 시험용 시료를 0.5 ml 정도 넣고 테이프로 휘발되지 않게 즉시 밀봉한다. 정확히 흡수시험 시간 경과후(시험물질 폭로시는 동물이 마취되어 있는 상태일것) 즉시 접촉시킨 시험물질과 유리관을 주의하여 깨끗이 제거하고 동물의 무게를 측정한 후 신속히 액체질소에 넣어 고정시킨다.

단, 시험물질 흡수시간 종료전(약30초전) N_2 가스나 CO 가스 등으로 동물을 질식시키고, 유리관 속의 시험물질 제거시는 휘발되지 않게 진공펌프와 접착테이프 등을 이용하여 피부에 묻은 시험물질을 깨끗이 제거한다.

비폭로 대조군 3마리의 동물은 시험물질을 투과 시키지 않고 CO 가스로 질식 희생시킨 후 시료 1 μ l 를 복부에 깊숙히 투여하고 즉시 액체 질소에 넣어 고정시킨후 회수율 보정용으로 사용 한다.

각 군별 액체 질소(스텐레스 Jar)에 고정된 동물의 사체를 분쇄하기 위하여 압축기와 스텐레스 봉으로 압착하여 잘개 부순후 그림2의 homogenizer(PT45-80, KINEMATICA AG, SWISS)장치를 이용 동물의 사체를 분쇄(10,000 rpm에서 10분정도)하여 미세 분말로 만든다.

분쇄된 동물사체를 마개달린 50 ml 갈색 삼각플라스크에 5g정도 취한후 시료의 무게를 정확히 측정하고 저온 상태의 시료에 즉시 20 ml 의 CS_2 를 추가하고 진탕기에서 30분 정도 충분히 진탕하여 분쇄된 동물사체 속의 흡수된 시험물질을 추출한후 CS_2 에 추출된 용액을 sampling하여 G.C를 이용 피부에 흡수된 시험물질의 양을 구하고 회수율을 피부 흡수량 계산식에 의해 보정하여 시험물질의 흡수된 양을 산출한다.

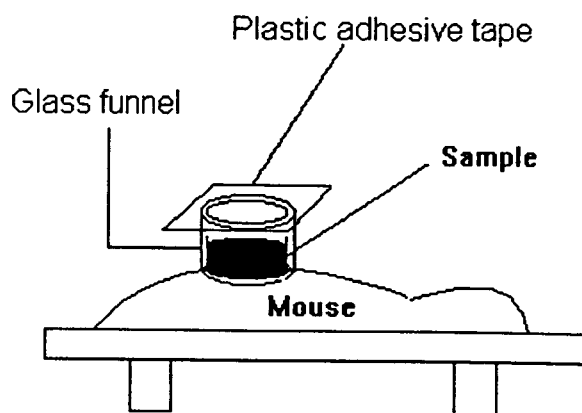


Fig. 3. Exposure system for skin absorption of organic solvent.

(2) 대사량 보정

In vivo 시험에서 피부 흡수 시험시간(5-10분) 동안 시험물질의 생체 대사작용에 의해 흡수된 시험물질의 일부가 소실될수 있으므로 시험에서 측정된 시험물질의 흡수량에 대사량을 보정할 필요가 있다.

이를 위해 동물 각 3마리를 한군으로 하여 pentobarbital 용액으로 마취 시켜 시험 군별(1시간군, 2시간군) 동물을 고정판에 고정시킨후 시료 1 μl 를 복부 깊숙히 주사한다.

마취 상태에서 일정시간 경과후(1, 2시간) N_2 가스로 질식희생시킨후 체중을 측정하고 즉시 액체질소에 넣어 고정시킨후 앞에서와 같이 그림2의 homogenizer장치등을 이용 동물의 사체를 분쇄하고 CS_2 에 추출한 후 G.C를 이용 시험물질의 남은양을 측정하여 투여량(1 μl)으로부터 대사 및 호흡 배출에 대한 양을 역산출하고 이를 대사량 보정 값으로 한다.

(3) 피부 흡수량 계산

실험에서 동물의 피부에 흡수된 시험물질은 대부분 체내에 존재 하지만 일부는 호흡기로 부터 배출되고 일부는 대사 되어져 대사물로 변화된다.

따라서 시험물질의 경피 흡수에 의한 체내 섭취량(경피흡수량)은 체내 잔존량에 호흡 배출량과 대사량을 더한 총량이 피부 흡수량이 된다. 이의 가장 효과적인 정량 방법으로는 동위원소(Radioisotope)를 이용한 정량이 필요하나 본 시험물질은 휘발성 물질로 취급이 어려워 Tsuruta(1990)가 이용한 경피 흡수속도와 소실속도 정수를 이용한 방법을 채택하여 피부 흡수량을 산출하였다.

이 방법은 화학물질의 경피 흡수속도(K_0)는 정상 상태에서 일정하며, 생체로 부터 호흡 및 대사에 의해 없어지는 소실 대사속도정수(K_e)와 흡수시간(t) 및 체내잔존량(M), 투여량(M_0)은 다음과 같은 관계식을 가진다.

$$dM/dt = K_0 - K_e M \quad (1)$$

이식을 적분하면

$$M = K_0 [1 - \exp(-K_e t)] / K_e \quad (2)$$

경피흡수속도(K_0)는

$$K_0 = K_e M / [1 - \exp(-K_e t)] \quad (3)$$

따라서 t 시간에서의 경피 흡수량($K_0 \cdot t$)은 t 시간으로서의 체내잔존량 M 과 소실속도정수 K_e 로 부터 산출된다.

$$K_0 \cdot t = K_e M \cdot t / [1 - \exp(-K_e t)] \quad (4)$$

소실속도정수 K_e 는 (1)식을 이용 $K_0 = 0$ 일 때 다음과 같은 식이 된다.

$$dM/dt = - K_e M \quad (5)$$

이를 적분하고, $t = 0$ 경우 $M = M_0$, $t = t_0$ 의 경우 $M = M$ 가 된다면

$$\ln(M/M_0) = -K_e t \text{ 가 된다.}$$

이로 부터 동물에 시험물질의 투여량과 투여후 시간별 체내 잔존량을 측정하므로써 시험물질의 소실속도정수(K_e)를 구할수 있다.

4. 통계처리

피부 투과속도시험(In vitro 실험)과 흡수속도시험(In vivo 실험)에서 측정된 시험결과를 시험물질별, 시험군별 평균과 표준편차를 구하고 시간별 시험물질의 투과 및 흡수량으로부터 피부 투과속도와 흡수속도를 산출하였다.

III. 실험 결과

1. 단일물질 유기용제의 피부 투과속도

조선업 도장공정에서 많이 사용하는 유기용제류 중 Toluene, m-Xylene, Isopropyl alcohol, Ethyl alcohol, Ethyl acetate, Butyl acetate, Methyl ethyl ketone, Methyl isobutyl ketone을 시험물질로 하여 Nude mouse (Cr1:SKH-hrBR)의 경피를 이용 확산셀법에 의한 경피 투과속도를 시험하였다.

Table 1은 Toluene, m-Xylene, Methyl ethyl ketone(MEK), Methyl isobutyl ketone(MIBK)의 단일물질을 사용하여 일정한 피부 투과면적(2.54 cm^2)에 대한 시간별(2-6시간) 유기용제의 피부 투과량을 시험한 결과이며, 피부 투과속도를 구하기 위해 Fig. 1과 같이 각각의 시험 물질에 대해 투과 시간별 경피 투과량으로 부터 물질별 경피 투과속도를 구하였다.

Table 1. 확산셀법에 의한 유기용제의 단일물질별 피부 투과속도

단위 : mg/cm^2

시험물질	시료수	투과 시간 (hour)				
		2	3	4	5	6
Toluene	1	0.241	0.437	0.823	2.223	2.536
	2	0.159	0.451	0.480	0.729	0.875
	3	0.379	0.782	1.018	1.867	2.676
	4	0.447	1.022	0.527	2.440	2.497
	mean $\pm$ SD	0.31 $\pm$ 0.13	0.67 $\pm$ 0.28	0.71 $\pm$ 0.25	1.81 $\pm$ 0.76	2.14 $\pm$ 0.85
m-Xylene	1	0.039	0.191	0.206	0.301	0.446
	2	0.416	0.877	0.831	1.101	1.566
	3	0.192	0.382	0.467	0.636	0.949
	4	0.310	0.454	0.573	0.864	0.972
	mean $\pm$ SD	0.24 $\pm$ 0.16	0.48 $\pm$ 0.29	0.52 $\pm$ 0.26	0.73 $\pm$ 0.34	0.98 $\pm$ 0.46
MIBK	1	0.687	1.253	2.009	2.678	4.442
	2	0.619	0.959	2.291	2.152	3.136
	3	0.542	1.221	1.577	2.554	4.114
	4	0.639	1.122	1.637	1.455	1.909
	mean $\pm$ SD	0.62 $\pm$ 0.06	1.14 $\pm$ 0.13	1.88 $\pm$ 0.33	2.21 $\pm$ 0.55	3.40 $\pm$ 1.14
MEK	1	1.327	2.413	4.019	4.826	6.272
	2	1.376	1.863	2.941	4.542	5.823
	3	1.276	2.342	3.576	3.829	5.268
	4	1.106	2.542	3.762	4.125	6.107
	mean $\pm$ SD	1.27 $\pm$ 0.12	2.29 $\pm$ 0.30	3.57 $\pm$ 0.46	4.33 $\pm$ 0.44	5.87 $\pm$ 0.44

Fig. 4와 같이 시험물질의 경피 투과량은 시간의 경과에 따라 계속 증가 하였다. Toluene의 경우 경피 투과속도는 $0.4832 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$, m-Xylene은 $0.1738 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$, MEK는 $1.124 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$, MIBK는 $0.6627 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ 로 산출되었으며, m-Xylene은 시간의 경과에 따라 피부 투과량의

증가는 크지 않았으나 Ketone류인 MEK와MIBK의 경우는 현저하게 증가 하였고, 특히 MEK의 경우 Toluene의 2.33배, m-Xylene의 6.47배로 나타났다.

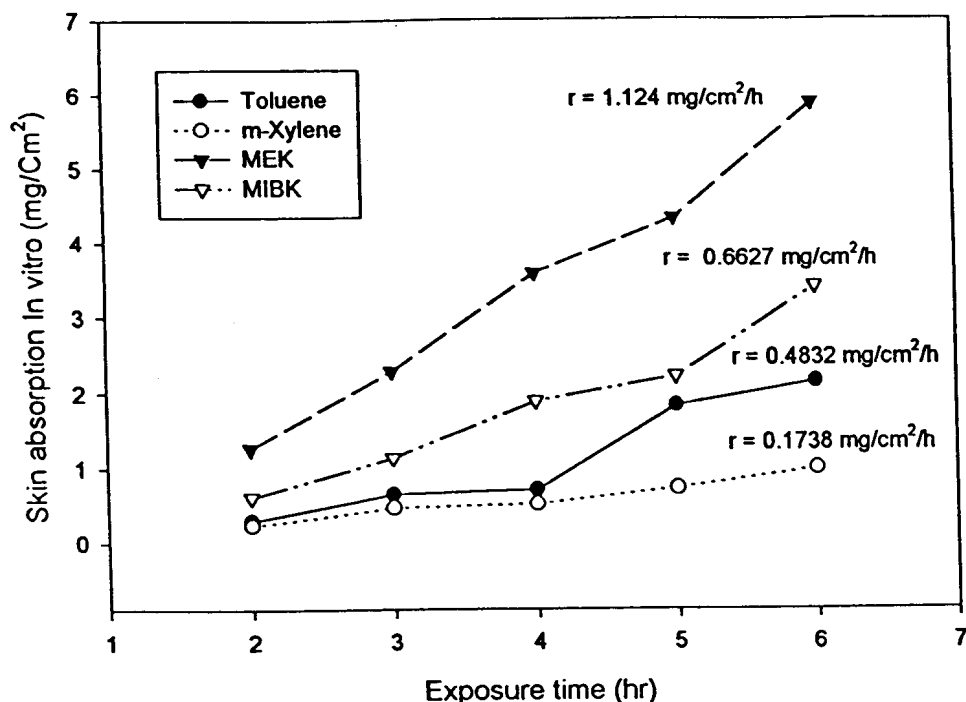


Fig. 4. Percutaneous absorption curve of organic solvents through mouse skin

Table 2는 Alcohol류인 Ethanol과 Isopropyl alcohol(IPA), Esther류인 Ethyl acetate, Butyl acetate, 그리고 '96년도 생식독성 물질로 확인된 2-bromopropane등 각각의 단일 물질을 시험물질로 하여 확산셀법에 의한 피부 투과 시간별 투과량을 시험하여 Table 2와 같은 결과를 얻었으며, 이를 시간과 투과량에 대해 Fig. 2와 같이 각 물질별 경피투과 곡선을 작성 시험물질의 피부투과속도를 구하였다.

Table 2. 확산셀법에 의한 유기용제의 단일물질별 피부 투과속도

단위 : mg/cm^2

시험물질	시료수	투과 시간 (hour)				
		2	3	4	5	6
Ethanol	1	0.767	0.884	1.718	2.729	3.656
	2	2.812	4.575	7.597	10.382	12.171
	3	1.428	2.956	4.126	6.725	8.242
	4	1.282	2.725	5.841	7.296	9.175
	mean $\pm$ SD	1.57 $\pm$ 0.87	2.79 $\pm$ 1.51	4.82 $\pm$ 2.51	6.78 $\pm$ 3.14	8.31 $\pm$ 3.53
IPA	1	1.272	2.361	3.685	4.210	5.017
	2	0.865	1.854	2.824	3.527	4.125
	3	0.767	2.102	4.276	6.076	8.960
	4	0.985	2.120	3.259	4.826	7.872
	mean $\pm$ SD	0.97 $\pm$ 0.22	2.11 $\pm$ 0.21	3.51 $\pm$ 0.62	4.66 $\pm$ 1.08	6.49 $\pm$ 2.29
Ethyl acetate	1	1.898	3.574	5.980	7.122	7.703
	2	2.602	4.350	6.783	8.361	9.493
	3	1.053	2.257	4.824	6.212	7.159
	4	2.543	3.276	4.252	6.812	8.964
	mean $\pm$ SD	2.02 $\pm$ 0.72	3.36 $\pm$ 0.87	5.46 $\pm$ 1.14	7.13 $\pm$ 0.91	8.33 $\pm$ 1.08
Butyl acetate	1	3.082	2.903	4.459	7.367	8.172
	2	3.106	3.603	5.531	7.241	8.709
	3	2.215	2.260	3.820	5.850	6.920
	4	1.58	2.860	3.570	5.720	6.280
	mean $\pm$ SD	2.50 $\pm$ 0.74	2.91 $\pm$ 0.55	4.35 $\pm$ 0.87	6.54 $\pm$ 0.88	7.52 $\pm$ 1.12
2-Bromo-propane	1	2.104	7.935	13.348	23.438	over
	2	3.370	6.720	9.812	10.890	over
	3	5.125	8.265	15.726	26.178	over
	4	3.178	6.306	8.196	15.495	25.27
	mean $\pm$ SD	3.44 $\pm$ 1.21	7.31 $\pm$ 0.94	11.8 $\pm$ 3.40	19.0 $\pm$ 7.05	over

Fig. 5는 시험 시간별 투과량을 나타낸 것으로 alcohol류와 esther류의 경우 Fig. 4의 방향족 화합물 또는 ketone류에 비해 경피 투과속도가 증가 하였다. Ethanol의 경우 피부 투과속도는 $1.747 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Isopropyl alcohol은 $1.359 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Ethyl acetate $1.124 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Butyl acetate $1.368 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, 2-bromopropane은 $4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 로 측정 되었다. 특히 2-bromopropane은 시간의 경과에 따라 피부 투과속도가 급속히 증가 하였으며 본 연구 결과에서는 Ethanol의 2.384배, Toluene의 8.62배, m-Xylene의 23.96배로 피부 투과속도가 매우 빠른 물질로 나타났다.

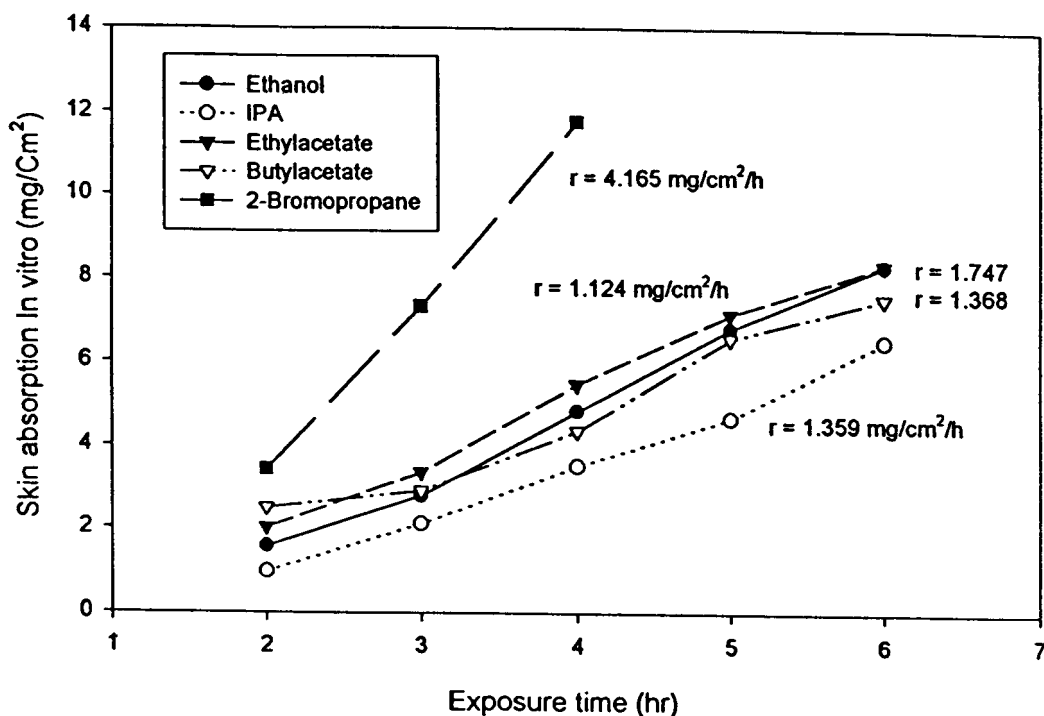


Fig. 5. Percutaneous absorption curve of organic solvents through mouse skin

2. 복합 유기용제의 피부 투과속도

일반적으로 산업 현장에서 사용되는 유기용제는 단일 화학물질의 유기용제류를 일정한 작업조건 또는 제품의 특성에 맞게 여러종류의 물질로 혼합하여 사용하는 경우가 많다. 도장 작업에 사용되는 페인트의 경우는 색상을 나타내는 착색제와 안료를 분산시키는 전색제 그리고 보조제로서 가소제, 건조제, 살충제, 흐름방지제, 유화제 등이 함유되어 있으며 사용할 때 희석을 위하여 복합유기용제를 많이 사용하며 희석재로써 이러한 재료들의 특성과 기능 및 효율을 높이기 위해 Toluene, Xylene, Hexane, Styrene등 여러 가지 유기용제가 혼합된 복합유기용제를 사용하는 경우가 많다.

따라서 앞서 단일물질 피부 투과속도 시험과 병행하여 복합물질에 대한 투과속도를 측정하여 이를 비교하고 복합물질에 따른 특성을 연구하고자 하였다.

Table 3은 희석제 또는 세척제, 일반 용제로 많이 사용되고 있는 신나에 대해 그 주성분인 Toluene과 Xylene(*m*-Xylene을 사용함)을 1:1(v/v) 동일량으로 혼합하여 시험물질로 하고 투과 시험시간은 2-6시간으로 1시간 간격별 피부 투과량을 측정하였으며 이를 물질별 투과량과 총 투과량으로 구분하고 이의 실험 결과를 토대로 시간별 피부 투과량에 따른 경피 투과속도를 구하였다.

Table 3. 확산셀법에 의한 복합 유기용제의 피부 투과속도

단위 : mg/cm^2

시험물질 시료수			투과 시간 (hour)				
			2	3	4	5	6
복 합 유 기 용 제	T o l ·	1	0.347	0.342	0.670	0.659	0.960
		2	0.237	0.305	0.420	0.427	0.691
		3	0.459	0.608	0.769	0.894	0.844
		4	0.349	0.458	0.532	0.802	0.935
		mean ± SD	0.35 ± 0.09	0.43 ± 0.14	0.60 ± 0.15	0.70 ± 0.20	0.86 ± 0.12
	X y l ·	1	0.080	0.087	0.181	0.214	0.271
		2	0.043	0.060	0.101	0.110	0.130
		3	0.120	0.191	0.225	0.293	0.275
		4	0.086	0.116	0.139	0.262	0.300
		mean ± SD	0.08 ± 0.03	0.11 ± 0.06	0.16 ± 0.05	0.22 ± 0.08	0.24 ± 0.08
총투과량			0.43	0.54	0.74	0.92	1.10

※ 복합유기용제란 toluene과 m-xylene을 1:1(v/v)로 mixer한 혼합용액임.

Fig. 6은 Toluene과 m-Xylene의 혼합물질에 대한 경피 투과시간과 투과량의 상관 관계를 나타낸 것이며 혼합물질의 총 투과량으로부터 경피 투과속도를 구하였다.

이때 복합물질의 피부 투과속도는 $0.172 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ 이었다. 이는 단일물질의 Toluene $0.4832 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$, m-xylene $0.1738 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ 에 비해 낮거나 비슷한 속도로 복합물질에 따른 피부 투과속도 증가량은 나타나지 않았다. 혼합물질 중 투과량에 있어서는 단일물질에서와 같이 Toluene의 투과량이 m-Xylene의 4배 수준으로 높았다.

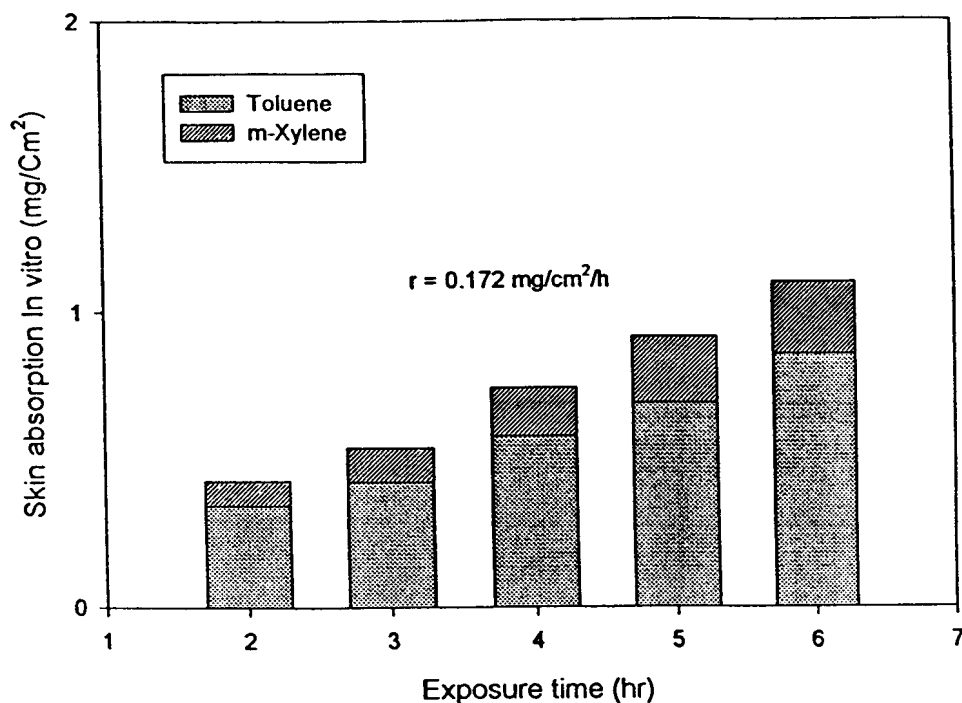


Fig. 6. Percutaneous absorption graph of organic solvents mixtures(1:1) through mouse skin

Table 4는 조선업 도장공정에서 많이 사용되고 있는 유기용제들로서 Isopropyl alcohol(IPA), Ethyl acetate(E.A), Methyl isobutyl ketone(MIBK)을 단일물질로 하여 이를 각각 1:1:1(v/v)의 동일 용량 비율로 혼합한 후 이를 시험물질로 하여 피부 투과속도를 시험하고 각각의 물질에 대한 시간별 피부 투과량과 그 총량을 구하였다.

시험물질별 투과량을 보면 복합물질의 총 투과량(3시간 경우 3.09 mg/cm²)은 단일물질 각각의 투과량 보다는 많았으나 단일 물질별 투과량 시험에서 나타난 각각의 투과 총합량(3시간 경우 6.62 mg/cm²)에 비해서는 낮게 나타났다.

따라서 본 시험에서 사용한 3종의 유기용제류 경우 피부 투과량은 투과하기 쉬운 화학물질의 투과량을 중심으로 하여 비례적으로 투과되는 것으로 나타나 복합물질로 인한 피부 투과량의 증가는 보이지 않았다.

Table 4. 확산셀법에 의한 복합유기용제의 피부 투과속도

단위 : mg/cm^2

시험물질 시료수			투과 시간 (hour)				
			2	3	4	5	6
복 합 유 기 용 제	I P A	1	0.394	0.829	1.563	2.296	3.603
		2	0.146	0.343	0.516	1.027	1.659
		3	0.358	3.460	5.066	5.515	6.133
		4	1.482	2.462	2.856	4.066	4.974
		mean $\pm$ SD	0.60 $\pm$ 0.60	1.77 $\pm$ 1.44	2.50 $\pm$ 1.96	3.23 $\pm$ 1.97	4.09 $\pm$ 1.92
	E · A	1	0.281	0.489	0.851	1.279	2.176
		2	N.D	0.173	0.322	0.770	0.962
		3	0.221	1.826	2.655	2.876	3.253
		4	0.718	1.071	1.566	2.254	2.814
		mean $\pm$ SD	0.41 $\pm$ 0.27	0.89 $\pm$ 0.73	1.35 $\pm$ 1.01	1.80 $\pm$ 0.95	2.30 $\pm$ 1.00
	M I B K	1	N.D	N.D	0.219	0.348	0.644
		2	N.D	N.D	N.D	0.212	0.275
		3	N.D	0.552	0.849	0.938	1.068
		4	0.189	0.291	0.455	0.666	0.864
		mean $\pm$ SD	0.19	0.42 $\pm$ 0.18	0.51 $\pm$ 0.32	0.54 $\pm$ 0.33	0.71 $\pm$ 0.34
	총투과량		1.191	3.09	4.36	5.56	7.10

※ 복합유기용제란 IPA와 ethylacetate(E·A), MIBK를 각 1:1:1(v/v)로 mixer한 혼합용액임.

N·D란 Non Detectoin으로 0.01 mg/cm^2 이하

Fig. 7은 IPA, Ethyl acetate, MIBK의 복합 유기용제에 대한 경피 투과시간과 투과량의 상관 관계를 나타낸 것이며 복합물질의 총 투과량과 투과시간으로 부터 경피 투과속도를 구하였다.

복합물질의 피부 투과속도는 $1.431 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 이었으며 IPA($1.359 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$), Ethyl acetate($1.639 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$), MIBK($0.6627 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$)의 단일물질과 비교하여 그 중간값에 가까운 수치를 보이고 있어 복합물질의 피부 투과속도는 단일물질의 피부 투과속도가 빠른 물질을 기준으로하여 비례적으로 증가하는 것으로 복합물질에 따른 피부 투과량의 가중치는 나타나지 않았다.

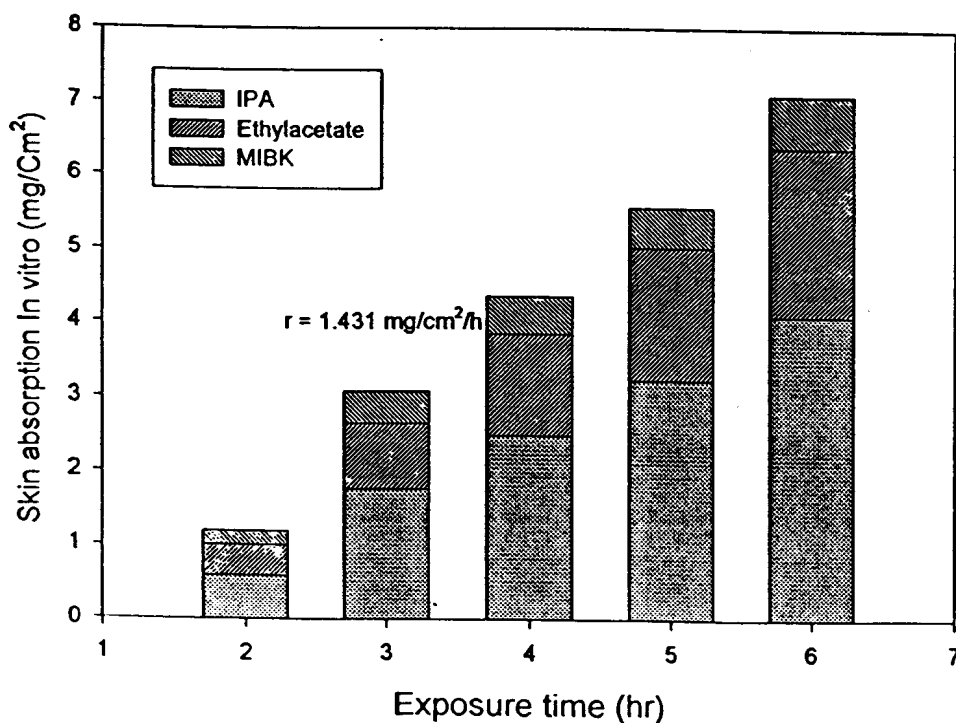


Fig. 7. Cutaneous absorption graph of organic solvents mixtures (1:1:1) through mouse skin

Table 5는 조선업의 각 공정에서 많이 사용되고 있는 Toluene, m-Xylene, Isopropyl alcohol(IPA), Ethyl acetate(E.A), Methyl isobutyl ketone(MIBK)을 단일물질로 하여 이들을 각각 용량별 동일 비율로 혼합한 후 이를 시험물질로 하여 피부 투과속도를 시험하고 각각의 물질에 대한 시간별 투과량과 그 총량을 측정한 결과이다.

시험 결과를 보면 5가지 단일물질의 동일량 혼합에 따라(각 20 %) 혼합용액 속에 차지하는 각 물질의 용량 비율에 비해 Isopropyl alcohol(IPA)과 Ethyl acetate(E.A)는 상대적으로 피부 투과량이 증가 하였으나, MIBK와 Toluene의 피부 투과량은 매우 낮게 나타났으며 m-Xylene의 경우는 6시간 경과시 까지도 검출(0.01 mg/cm^2 이하)되지 않았다.

그러나 복합물질의 피부 투과속도는 단일물질에 비해 2배 수준으로 증가하였다. 이는 Table 2와 Table 3의 결과와 비교할때 친유성이 강한 방향족 화합물과 이에 비해 상대적으로 친유성이 약한 알콜 및 케톤, 에스테르류의 복합적 영향(피부의 손상과 팽창작용 및 물질의 극성차이등에 의한 피부투과량 증가)에 의해 친수성이 강한 알콜류와 에스테르류의 투과량이 증가 하였다고 판단된다.

Table 5. 확산셀법에 의한 복합유기용제의 피부 투과속도

단위 : mg/cm²

시험물질			투과 시간 (hour)				
			2	3	4	5	6
복 합 유 기 용 제	I P A	1	1.111	1.431	2.793	5.518	6.880
		2	3.967	7.015	9.670	10.787	12.769
		3	4.926	7.344	7.384	8.741	11.030
		4	0.659	1.055	1.645	3.843	4.079
		mean±SD	2.67±2.10	4.21±3.43	5.37±3.79	7.22±3.13	8.69±3.94
	E · A	1	0.375	1.640	2.401	3.924	4.685
		2	1.535	2.827	4.713	7.147	7.230
		3	1.994	2.870	3.043	5.847	9.308
		4	N.D	0.441	0.701	1.801	2.015
		mean±SD	1.30±0.83	1.94±1.15	2.71±1.66	4.68±2.33	5.81±3.16
	M I B K	1	N.D	N.D	N.D	N.D	1.209
		2	0.312	0.587	1.051	1.656	1.879
		3	0.460	0.657	0.687	1.384	2.501
		4	N.D	N.D	N.D	0.359	0.428
		mean±SD	0.39±0.10	0.62±0.05	0.87±0.26	1.13±0.68	1.50±0.89
	T o l u e n e	1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		2	N.D	N.D	N.D	N.D	0.165
		3	N.D	N.D	N.D	N.D	0.113
		4	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		mean±SD	-	-	-	-	0.14±0.04
	x y l e n e	1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		2	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		3	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		4	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		mean±SD	-	-	-	-	-
	총투과량		4.36	6.79	8.96	13.42	16.15

※ 복합유기용제란 IPA와 Ethylacetate(E·A), MIBK, Toluene, m-Xylene을 1:1:1:1(v/v)의 동일비율로 mixer한 혼합용액임.

N·D란 Non Detection으로 0.01 mg/cm² 이하

Fig. 8은 Toluene, m-Xylene, Isopropyl alcohol(IPA), Ethyl acetate(E.A), Methyl isobutyl ketone(MIBK)의 복합 유기용제에 대한 경피 투과시간과 투과량의 상관 관계를 나타낸 것이며 복합물질의 총 투과량과 투과시간으로 부터 경피 투과속도를 구하였다. 이때 복합물질의 피부 투과속도는 Fig. 8과 같이 2.983 mg/cm²/h이었으며 단일물질의 IPA(1.359 mg/cm²/h), Ethyl acetate(1.639 mg/cm²/h), MIBK(0.6627 mg/cm²/h), Toluene(0.4832 mg/cm²/h), m-Xylene(0.1738 mg/cm²/h)과 비교할 때 매우 높은 값을 나타내었다. 이는 물리 화학적 특성이 다양한 물질이 혼합된 복합물질을 사용할 경우 피부투과가 쉽고 단시간에 많은 양이 체내로 흡수될 수 있다는 것을 의미한다. 또한 피부 투과량에 있어 5가지의 혼합물 중 IPA, Ethyl acetate, MIBK의 양이 대부분(98 %이상)을 차지하고 있다. 따라서 이러한 결과를 볼 때 복합유기용제 사용에 있어 피부 흡수량의 최소화를 위하여는 피부의 유해성과 흡수속도가 낮고 물리화학적 특성이 비슷한 동일 계통의 물질들을 혼합하여 사용하는 것이 피부 흡수량을 줄이는데 효과적 이라고 판단된다.

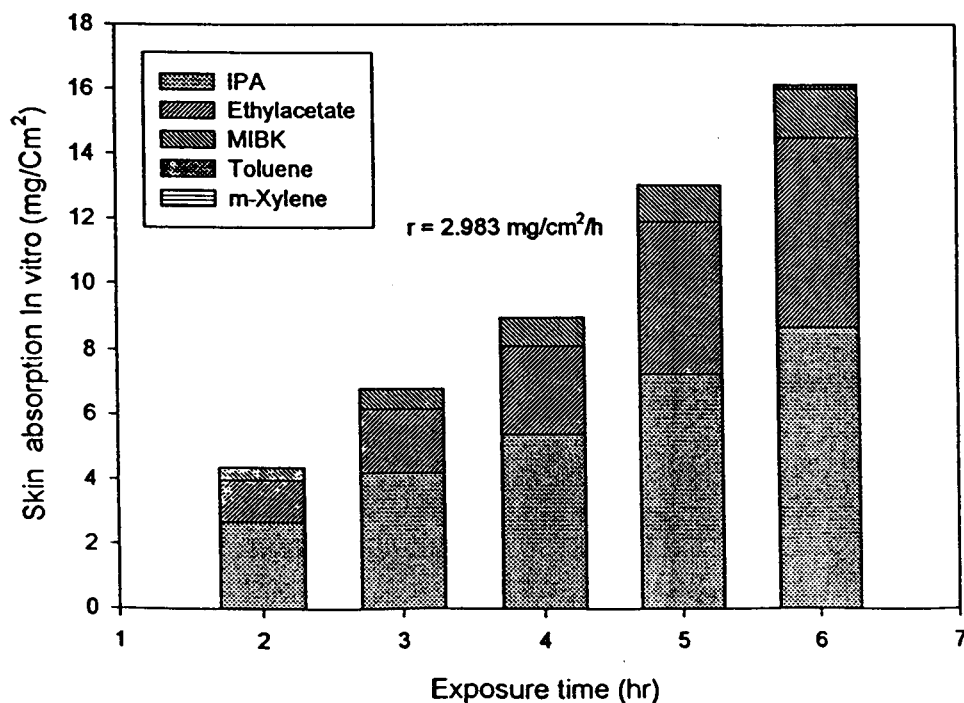


Fig. 8. Percutaneous absorption graph of organic solvents mixtures (1:1:1:1:1) through mouse skin

3. 체내 잔존량 측정법에 의한 유기용제의 피부 흡수속도

2-bromopropane과 Styrene을 시험물질로 하여 Nude mouse를 Fig. 3과 같은 방법으로 하여 시험물질을 실험동물의 피부에 흡수시킨 후 homogenizer(Fig. 2 참조)를 이용 체내 잔존량 측정법(In vivo)에 의해 유기용제의 피부흡수 시험을 하였다.

시험물질의 피부 흡수 시간은 시험군별 5분과 10분으로 하고 시험물질의 대사량과 회수율 보정을 위해 별도의 동물시험군을 이용 이를 보정하였다.

시험결과 Table 6과 같이 2-bromopropane과 Styrene의 경우 5분간 Nude mouse의 피부접촉시 체내에 흡수된 시험물질의 흡수량은 0.59 ± 0.05 mg/cm²과 0.23 ± 0.02 mg/cm², 10분간 접촉시 0.85 ± 0.08 mg/cm²과 0.35 ± 0.03 mg/cm² 이었으며 회수율 보정시험에서 시험물질의 회수율은 67.3 ± 3.5 %와 64.0 ± 8.2 %이었다.

Table 6. 체내 잔존량 측정법에 의한 유기용제의 피부 흡수속도

시험물질	흡수시간 (min)	회수율 (%)	대사량보정 계수	체내흡수량 (mg/cm ²)
2-bromopropane	5	-	1.0052	0.59 ± 0.05
	10	-	1.0105	0.85 ± 0.08
	0	67.3 ± 3.5	-	-
Styrene	5	-	1.0100	0.23 ± 0.02
	10	-	1.0201	0.35 ± 0.03
	0	64.0 ± 8.2	-	-

Fig. 9는 2-bromopropane과 Styrene의 피부 흡수시험 결과로 부터 시험물질 접촉시간에 따른 체내 흡수량의 상관 관계를 나타낸 것이며 시험물질의 단위면적 당 흡수량과 흡수시간으로 부터 경피 흡수속도를 구하였다.

2-bromopropane의 경피 흡수속도는 $0.052 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$ ($3.12 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 상당) 이었으며, Styrene의 경우 $0.024 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$ ($1.44 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 상당) 이었다.

2-bromopropane의 경피 흡수속도를 앞서 확산셀법에 의한 경피 투과속도 시험결과($4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$)를 기준으로 비교할 때 경피 흡수속도는 74.9 %를 나타내고 있다.

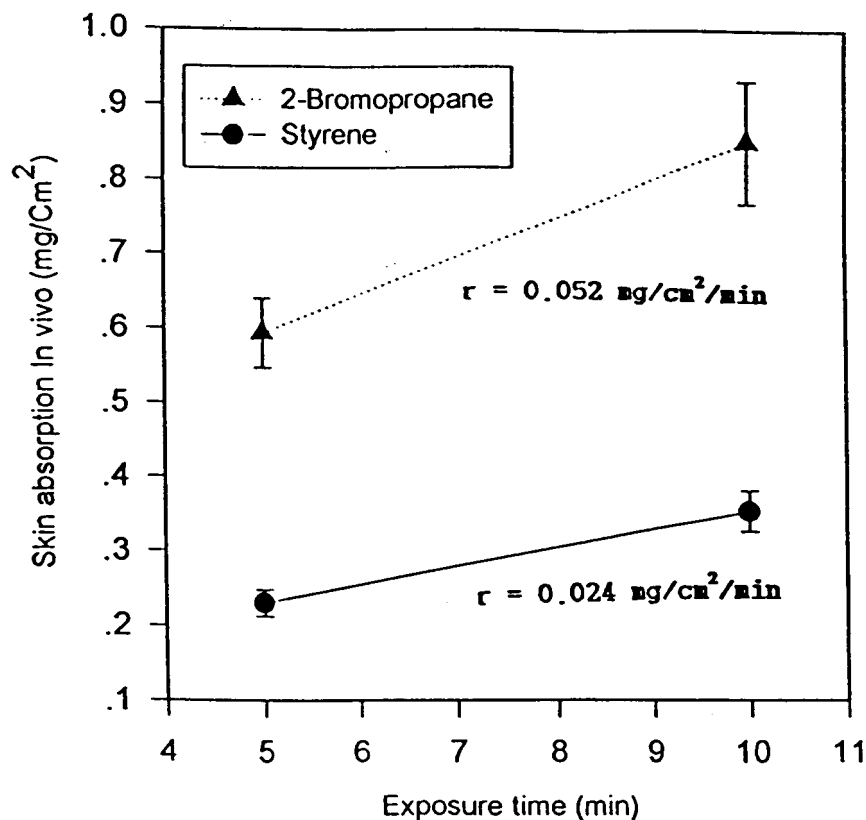


Fig. 9. Percutaneous absorption curve of 2-bromopropane and styrene through mouse skin

IV. 고 찰

최근 우리나라의 산업재해율과 진폐, 소음성난청등 직업병 유소견자(D₁)는 매년 감소추세에 있으나 화학물질에 의한 직업병 유소견자는 증가하고 있으며 이중 유기용제에 의한 직업병 유소견자(D₁)의 발생도 1993년 2건, 1994년 5건, 1995년 11건으로 매우 일부 이기는 하나 다소 증가하는 경향을 보이고 있다(노동부, 근로자 건강진단 실시결과, 1993-1995). 1996년도 조선업의 도장공정등 유기용제 취급공정의 작업환경 측정결과 IPA, Toluene, Xylene, MIBK 등이 허용농도를 일부 초과하고 특수건강진단 결과 이러한 물질들의 체내 흡수에 의해 직업병 유소견자(D₁)는 아니나 건강에 주의를 요하는 요관찰자(C)가 다수 나타났으며 이의 관련 부서는 부품과 선박외부를 도장하는 부서, Block내부와 선박내부를 도장하는 부서, 쇼트실의 도장 도료 및 페인트의 희석제(유기용제)혼합공정, 페인트제거 공정과 유기용제류 보관부분 등으로 크게 구분되었다(조선업 유기용제 취급실태조사 보고서, 1996).

또한 도장 재료에 있어 각 제조회사별 함유된 재료의 성분에 차이점을 보이고 있었으나 페인트 및 도료에 함유된 유기용제의 함유량에 있어서는 Toluene, Xylene, MEK, MIBK, Ethyl acetate(E. A), Isopropyl alcohol(IPA)등의 순이었으며, 희석제의 경우는 Toluene, Ethyl acetate(E. A), Xylene, Ethyl benzene, Ethanol, Isobutyl alcohol 순이었다(조선업 유기용제 취급실태조사 보고서, 1996).

따라서 본 연구에서는 이러한 유기용제류를 중심으로 하여 작업시 유기용제류의 체내 흡수량 평가에 있어 필요시 호흡에 의한 체내 흡수와는 별도로 물질에 피부가 직접 접촉될 경우의 피부흡수 가능량을 수량화하여 평가할 수 있도록 피부 흡수속도를 연구 하였다.

종전에는 도장작업등 유기용제 취급 공정에서 근로자들의 체내 흡수는 흡입에 의한 양이 대부분이라고 판단하여 왔으나 최근에는 본 실험 결과에서와 같이 유기용제의 피부 흡수 또는 투과속도는 매우 빠르기 때문에(0.2 - 4.2 mg/cm²/hr수준) 피부가 유기용제에 직접 닿을 경우 신체의 표피인 각질층을 통하여 많은 양이 급속히 체내에 흡수 되어지고, 작업환경에의 노출 또는 작업복에 묻은 유기용제등으로 부터도 상당량 체내에 흡수 되어지며 흡수된 화학

물질은 신체 내부를 통해 말초 순환계까지 침투여 건강에 영향을 미치는 것으로 밝혀지고 있다. 이와같은 화학물질의 경피 흡수가 명확히 밝혀진 것은 1904년 Schwenken Becker가 지용성 물질의 경우 강한 피부 투과성을 가지나 물이나 전해질 등은 피부 투과성이 약하다고 밝힌 후 Fleischer가 이의 피부 불투과설을 부정하면서 부터 시작됐다고 전해지고 있다 (Rothman, 1954). 물론 화학물질의 피부 흡수는 많은 인자에 의해 영향을 받는다. 주된 인자로는 물질의 물리 화학적 성질, 피부의 성상, 온도 습도등 외부환경과 흡수조건이 있으며 물리 화학적 성질에는 분자량, 용해성(수용성), 극성, 점성, 흡착성, 대사성 등에 좌우되나 동일한 조건의 경우 피부 흡수량은 동일하게 나타난다고 하였다(Treherne, 1956).

그후 화학물질의 피부 흡수와 관련된 많은 연구가 진행 되었는데 화학물질의 피부 흡수의 수량화 연구와 관련하여 Piotrowski등은 1957년 사람의 피부를 이용하여 Aniline에 대해 피부 흡수속도를 연구하였으며(Dutkiewicz, 1968) 여러 연구자들에 의해 지금까지 사람과 동물의 피부를 이용하여 단위피부 면적당 유기용제류의 경피 흡수속도를 시험한 결과들을 Table 7에 인용 하였다.

시험물질의 종류와 실험에 사용된 skin의 종류, 실험방법에 따라 물질별 흡수속도가 상당한 차이를 보이고 있으나 대개 0.02-33 mg/cm²/hr의 범위를 보이고 있으며 Benzene의 경우는 동물과 사람의 피부를 이용한 실험에서 피부 흡수속도가 비슷한 결과를 나타내고 있다.

Table 7. Percutaneous Absorption Rates of Liquid Solvents in vivo*

Solvents	Percutaneous absorption rate (mg/cm ² /hr)	Species	References
Aniline	0.2 - 0.7	Human	Piotrowski, 1957
Nitrobenzene	2	Human	Salmowa, 1960
Benzene	0.4	Human	Hanke, 1961
Benzene	0.24	Human	Maibach et al., 1986
Benzene	0.229	Mouse	Tsuruta, 1986
Ethylbenzene	22 - 33	Human	Dutkiewicz et al., 1967
Toluene	14 - 23	Human	Dutkiewicz et al., 1967
Toluene	0.00442	Mouse	Tsuruta, 1986
Styrene	9 - 15	Human	Dutkiewicz et al., 1968
Styrene	0.060	Human	Berode et al., 1985
Xylene	4.5 - 9.6	Human	Dutkiewicz et al., 1967
m-Xylene	0.12	Human	Engstrom et al., 1977
m-Xylene	0.147	Human	Lauwerys et al., 1978
m-Xylene	0.127	Human	Riihimaki, 1986
m-Xylene	0.0182	Mouse	Tsuruta, 1986
Methanol	11.5	Human	Dutkiewicz et al., 1980
Methylbutylketone	0.248- 0.480	Human	Dutkiewicz et al., 1978
Tetrachloroethylene	0.242	Mouse	Tsuruta, 1975
1,1,1-Trichloroethane	0.366	Mouse	Tsuruta, 1975
Carbon tetrachloride	0.495	Mouse	Tsuruta, 1975
1,1,2,2-Tetrachloroethane	0.619	Mouse	Tsuruta, 1975
1,1,2-Trichloroethane	1.05	Mouse	Tsuruta, 1975
Trichloromethane	2.35	Mouse	Tsuruta, 1975
1,2-Dichloroethane	2.85	Mouse	Tsuruta, 1975
Dichloromethane	6.58	Mouse	Tsuruta, 1975
Trichloroethylene	0.469	Mouse	Tsuruta, 1975
n-Butanol	0.528	Dog	Divincenzo et al., 1979
2-Propoxyethyl acetate	1.02	Dog	Guest et al., 1984
2-Propoxyethyl acetate	0.868	Dog	Guest et al., 1984

* Bergerova,V.E, Ogata,M : Biological monitoring of exposure to Industrial chemicals.

In : Dermal absorption, Chapter 24, pp.131-136, Tsuruta H, Ed. Cincinnati, Ohio,

ACGIH, 1990

본 연구 결과에서 측정된 Toluene의 경피 투과속도는 $0.4832 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, m-Xylene $0.1738 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, MEK $1.124 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, MIBK $0.6627 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Ethanol $1.747 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Isopropyl alcohol $1.359 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Ethyl acetate $1.124 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Butyl acetate $1.368 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, 2-bromopropane은 $4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 로 대체로 $0.17 - 4.17 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 수준으로 측정 되었으며 Table 7에서와 같이 지금까지 발표된 다른 유기용제들과 유사한 결과를 나타내었다.

그러나 Toluene과 Xylene의 경우 본 연구에서는 일반 유기용제류에 비해 3-5배 수준으로 낮게 나타났으나 Tsuruta의 연구 결과(Toluene의 경피 투과속도는 $0.0442 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, m-Xylene $0.0182 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$)를 기준으로 할 때는 상당한 차이를 보였다. 이는 시험의 오차등 여러 원인이 있겠으나 Benzene의 결과($0.229 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$)를 고려할 때 재 검토 되어야 할 것으로 본다.

복합유기용제의 피부흡수에 있어서는 Toluene과 m-Xylene등 2종이 함유된 경우 피부 투과속도는 $0.172 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 이었으며, IPA, Ethyl acetate, MIBK의 3종이 혼합된 경우는 $1.431 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 그리고 Toluene, m-Xylene, Isopropyl alcohol(IPA), Ethyl acetate(E.A), Methyl isobutyl ketone(MIBK)등 5종의 물질이 함유된 복합 유기용제의 피부 투과속도는 $2.983 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 이었다.

상기 실험결과를 이용 복합유기용제의 피부 투과속도를 단일물질의 피부 투과속도와 비교할 때 복합유기용제의 피부 투과속도는 복합유기용제에 포함된 단일 유기용제들의 화학구조와 특성이 동일 계통의 물질들로 혼합되어 있을 경우 피부 투과속도는 크게 증가하지 않았으나 극성, 용해성등 물리 화학적 특성 차가 많은 물질들이 혼합되어 있을 경우 피부 투과속도는 단일 물질에 비해 매우 상승하였다.

따라서 이러한 결과를 볼 때 복합유기용제의 사용에 있어 피부 흡수량의 최소화를 위하여는 지금까지 연구된 화학물질별 피부 흡수속도 자료를 참고하여 가능한 한 피부 흡수속도가 낮은 물질들을 선택하여 사용하고 혼합물의 사용에 있어서도 물리화학적 특성이 비슷한 동일 계통의 물질들을 혼합하여 사용하는 것이 피부 흡수량을 줄이는데 효과적인 것으로 나타났다.

또한 이러한 피부 투과속도 연구 결과로 부터 화학물질의 피부 접촉시 체내 흡수 가능량을 산출할 수 있으며 일반 작업환경에서의 유기용제류의 체내 흡수에 있어서 호흡에 의한 경기도(經氣道) 경로를 통한 흡수와 피부 접촉에 의한 경피흡수(經皮吸收) 경로에 의한 체내

흡수 가능량을 비교 평가하여 흡수량의 원인을 규명하고 이의 적절한 대안을 마련할수 있을 것이다.

즉, 작업환경에서의 호흡에 의한 체내 흡수량과 유기용제의 피부 접촉에 의한 체내 흡수량을 흡수 경로별로 구분하여 산출코저할때 작업환경 농도(mg/m^3)와 근로자의 작업 시간당 공기 섭취량(m^3/hr), 폐 흡수율, 작업시간으로 부터 호흡에 의한 흡수량을 구하고, 피부 흡수 또는 투과속도($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{hr}$), 작업시 피부노출 면적(cm^2), 노출시간(hr)등으로 부터 체내 유기용제의 흡수 가능량을 구할 수가 있다.

예를 들면, Toluene의 TWA는 $375 \text{ mg}/\text{m}^3$ (100 ppm)이나 실제 작업환경의 공기중 농도는 30 % 수준인 $113 \text{ mg}/\text{m}^3$ (약 30 ppm)이라 가정하고, 경작업에서의 폐환기량(호흡량)은 약 $1 \text{ m}^3/\text{hr}$ (0.8-1.25 m^3/hr), 이때 폐흡수율은 50 % 이며 이러한 조건에서 방독마스크 등 호흡용 보호구를 착용하지 않은 채 8시간 작업한 경우 호흡기로 부터 흡수된 Toluene의 흡수 가능량은

$113 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1 (\text{m}^3/\text{hr}) \times 0.5 \times 8 (\text{hr}) = 452 \text{ mg}$ 으로 계산되어지며,

기계부품의 세척작업 또는 용제 취급을 위해 보호장갑을 착용하지 않은채 양손으로 Toluene 용액에 접촉된 상태에서 10분간 작업 하였을 경우 양손으로 부터 Toluene이 피부를 투과하여 흡수될 수 있는 양을 본 연구 결과를 토대로 계산하면,

양손의 외부 표면적은 약 800 cm^2 , 피부 투과속도는 $0.4832 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이다.

따라서 흡수량은

$800 \text{ cm}^2 \times 0.4832 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{hr} \times 1/6 \text{ hr} = 64.43 \text{ mg}$ 으로 계산 되어진다.

따라서 상기 작업환경 조건을 기준으로 할 때 두손이 Toluene용액에 10분간 침적 또는 접촉될 경우 흡수될 수 있는 Toluene의 양은 허용농도 30 %(30 ppm)의 작업환경에서 8시간 작업시 호흡기로 부터 흡수될 수 있는 양의 14.3 %에 해당하는 양으로 이러한 작업조건일 경우 작업환경 평가시 무시할 수 없는 양으로 평가 되어진다.

또한 Alcohol류의 경우는 Toluene보다 피부흡수 속도가 3배 수준에 이르므로 상기와 같이 용액에 두손의 피부가 10분 침적시 Toluene의 3배수준에 이르는 양이 피부로부터 흡수될 수 있다는 것을 의미하고 있다.

물론 산업안전 의식이 정착되어 가고 있는 요즘 근로자가 작업시 맨손으로 직접 유기용제를

취급하는 사례는 없으리라 사료되나 피부투과 속도가 빠른 alcohol류($1.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 수준)나 2-bromopropane($4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), 복합유기용제($0.17\text{--}2.98 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 수준)의 경우는 피부에 쉽게 흡수되기 때문에 짧은 시간일지라도 피부가 직접 유기용제에 닿을 경우 단시간에 상당량이 체내로 흡수되어 질 수 있으므로 각별히 주의 하여야 하는 것을 의미하고 있다.

그러나 피부 흡수량을 작업환경 허용농도(TLV-TWA)에 이를 수량적으로 가감하기는 어려운 일이다. 왜냐하면 물질의 신체 접촉 면적이나 접촉시간 등 작업조건에 따라 흡수량에 있어 상당한 차이를 나타내므로 ACGIH의 TLVS 사용에 있어서도 “경피흡수에 대한 유해성이 TLVS에 고려되지 않았으므로 경피흡수를 예방하기 위한 적절한 대책이 강구되어야 한다”(ACGIH, 1996)고 강조 되어있다.

따라서 도장작업, 세척작업 등 유기용제류와 피부 접촉이 많은 작업공정의 경우 이러한 사항을 고려하여 작업공정을 개선하고 불침투성 보호구등 개인보호구의 착용은 필수적이며, 작업환경 평가에 있어어도 피부의 흡수량을 고려하여 작업환경을 평가 관리하고 필요시 적절한 대책이 강구되어야 할 것이다.

Table 8은 유기용제류의 증기 폭로에 의한 경피 흡수계수를 연구한 내용을 인용한 것으로 McDougal 등은 마스크를 Rat의 호흡기에 부착하고 Dibromomethane 증기를 500-10,000 ppm 및 Bromochloromethane 증기를 2,500-40,000ppm으로 하여 각 4시간씩 폭로하였을 때 혈액중 농도를 측정하고 이를 통하여 경피 흡수계수를 산출 하였으며(McDougal 등, 1985), Tsuruta는 Benzene, Toluene, Tetrachloroethylene의 유기용제 증기를 시험물질로 하여 Nude mouse를 이용 200, 1,000, 3,000 ppm의 농도에 2-6시간 폭로한 실험 결과에서 경피 흡수량과 폭로 농도 사이에는 직선 관계가 성립하고, 경피 흡수속도와 폭로 농도와의 사이에도 직선관계가 성립된다고 보고하였다(Tsuruta, 1985). Wieczorck은 사람에 대해 마스크를 착용시키고 300-744 ppm의 Styrene 증기에 2시간 폭로했을 때 뇨중 대사량으로 부터 경피흡수 계수를 산출하고 이때의 경피 흡수량은 호흡 흡수량의 5 %에 상당한다고 보고 하였다(Wieczorck, 1985).

Table 8. Percutaneous absorption rates of Organic solvent vapors In vivo

Solvents	Percutaneous absorption coefficients (m/h)	Species	References
Styrene	0.0122	Human	Wieczorek, 1985
Dibromomethane	0.0112	Rat	McDougal et al., 1985
Bromochloromethane	0.0079	Rat	McDougal et al., 1985
Toluene	0.0124	Nude mouse	Tsuruta, 1985
Tetrachloroethylene	0.0100	Nude mouse	Tsuruta, 1985
Benzene	0.0060	Nude mouse	Tsuruta, 1985

지금까지 각 화학물질에 대한 피부흡수 연구는 Table 7, 8과 같이 계속 발표 되어지고 있으나 산업현장에서 사용 되어지고 있는 화학물질의 수(35,000종 정도)에 비하여는 매우 한정적이다. 그리고 시험방법 또한 간편하고 재현성이 우수한 방법들이 계속 연구 개발되어 가고 있으나 아직 시험방법의 표준화에 이르지 못하는 못했으며, 이러한 이유중의 하나는 In vivo 시험인 피부흡수량 측정의 경우 시험조건과 방법의 어려움과 복잡한 과정을 필요로 하고 In vitro의 경우는 투과량을 전량 흡수량으로 판단하기에는 미흡한 실정이다.

이의 개선방법의 일환으로 Tsuruta는 할로젠 화합물의 유기용제류 피부흡수 연구에서 In vivo 시험법의 대체법으로 동물의 적출 피부를 이용한 확산셀법(In vitro 측정)을 개발하였으며 체내 잔존량 측정법과 호기, 혈액, 뇨등에의 배설량 측정법등 In vivo 측정법과 비교하여 시험이 매우 간편하며 시험결과 또한 In vivo법에서의 시험결과와 상관성이 매우 높았다($r = 0.987$)고 발표하였다(Tsuruta, 1986).

따라서 본 연구에서는 확산셀법에 의한 피부 투과 시험을 중심으로 하였으며 2-bromopropane과 Styrene에 대해서는 체내 잔존량 측정법에 의한 피부 흡수속도를 병행 측정하여 시험법의 차에 따른 피부 흡수속도의 유사성을 비교하여 보았다.

체내 잔존량 측정법에 의한 피부 흡수속도 시험에서 2-bromopropane을 이용 In vitro 시험법과 In vivo 시험법에 대한 피부 흡수속도의 상관성을 비교한 결과 In vivo 시험에서는 경피 흡수속도가 3.12 mg/cm²/h, In vitro 시험에서는 4.165 mg/cm²/h로 측정돼 In vivo 시험 결과를 기준으로 할 때 In vitro 시험 결과가 30 %수준 높게 측정되었다.

이는 일부 시험물질의 시험결과에 대한 한계성도 있으나 피부 투과시험에서 측정된 유기용제의 피부 투과량이 전량 피부 체내에 흡수되고 있지 않음을 의미 하기도 한다.

따라서 앞으로 In vitro 시험법과 In vivo 시험법, 그리고 물질별 피부흡수에 대한 연구자료의 축적을 통하여 이러한 차이점에 대한 원인을 규명하고 이의 보완책이 더욱 강구되어져야 할 것이다.

또한 앞으로 본 연구에서 검토되지 못한 사람과 동물의 피부 차에 따른 유기용제의 피부 흡수속도 비교와 In vivo, In vitro 시험법에 의한 피부 흡수속도와 투과속도의 상관관계, 공기중 시험물질의 농도 변화에 따른 피부 흡수량의 평가 등에 대해서도 더욱 연구되어져야 할 것이다.

V. 결 론

Nude mouse(Crl:SKH-hrBR)를 이용 확산셀법과 체내 잔존량 측정법에 의한 유기용제류의 피부 투과속도 및 피부 흡수속도를 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Toluene의 피부 투과속도는 $0.4832 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, m-Xylene은 $0.1738 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, MEK는 $1.124 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, MIBK는 $0.6627 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Ethanol은 $1.747 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Isopropyl alcohol은 $1.359 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Ethyl acetate는 $1.124 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Butyl acetate는 $1.368 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, 2-bromopropane은 $4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 이었다.
2. Toluene과 m-Xylene 2종이 혼합된 복합 유기용제의 피부투과 속도는 $0.172 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 이었으며, IPA, Ethyl acetate, MIBK의 3종이 혼합된 경우 $1.431 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, Toluene, m-Xylene, Isopropyl alcohol(IPA), Ethyl acetate(E.A), Methyl isobutyl Ketone(MIBK)등 5종의 물질이 혼합된 복합 유기용제의 피부 투과속도는 $2.983 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 이었다.
3. In vivo법에 의한 2-bromopropane 및 Styrene의 피부 흡수속도는 $3.12 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, $1.44 \text{ cm}^2/\text{h}$ 이었으며 2-bromopropane의 경우 In vitro법에 의한 경피투과 시험결과 ($4.165 \text{ m/cm}^2/\text{h}$)를 기준으로 할 때 74.9 %의 수준을 나타내었다.
4. 단일 유기용제의 경우 피부 투과속도는 알콜류, 에스테르류, 방향족화합물 순으로 (2-bromopropane의 경우는 예외)나타났으며 대체로 물에 대한 용해도가 높을수록 피부 투과성이 빠른 경향을 보였으며, 복합유기용제의 경우 동일 계통의 혼합물 일 때 단일 물질의 피부 투과속도가 빠른 물질 수준으로 비례하였으나 복합물질에 따른 피부 투과량의 증가 현상은 나타나지 않았다.
그러나 혼합물중 극성이 다르거나 물리 화학적 성질이 다른 물질들이 혼합된 경우는 단일 물질에 비해 피부 투과속도가 매우 상승하고 피부 투과량도 크게 증가 하였다.

IV. 참고문헌

1. Brown H.S, Bishop D.R, Rowan C.A. Am.J. Public Health 1984; 74: 479.
2. Wester R.C, Mobayen M, Maibach H.I. J. Toxicol. Environment Health 1987; 21: 367.
3. Tsuruta H, Iwasaki K. A procedure for determining volatile solvents in mouse whole body. Industrial Health 1984; 22: 219-222.
4. Tsuruta H, Iwasaki K, Kanno S. 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.
5. Tsuruta H. Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice in vivo. Industrial Health 1989; 27: 37-47.
6. Tsuruta H. Skin Absorption of Solvent Mixtures. Industrial Health 1996; 34: 369-378.
7. Wieczorek.H. Int. Arch. Occupational Environment Health, 4,71.
8. Tsuruta.H. Toxicol., Letters, 31(Suppl.) 1986; 222.

9. Daniell W, Stebbins A, Kalman D, O'Donnell JF, Horstman SW. The contributions to solvent uptake by skin and inhalation exposure. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 124-9.
10. Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IBJ, Ebbelhoej J. Permeability of commercial solvents through living human skin. Am Ind Hyg Assoc J 1995; 56: 651-60.
11. 한국산업안전공단. 조선업 유기용제 사용지침. 한국산업안전공단, 1996.
12. 한국산업안전공단. 조선업 유기용제 취급 실태조사 보고서, 1996.
13. Bergerova.V.E, Ogata.M : Biological monitoring of exposure to Industrial chemicals. In : Dermal absorption, Chapter 24, pp. 131-136, Tsuruta H, Ed. Cincinnati, Ohio, ACGIH, 1990.
14. 노동부, 유해물질의 허용농도(노동부고시 제91-21호), 1991.
15. ACGIH : Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices, 1996.
16. Rothman H. Physiology and Biochemistry of the Skin, University Chicago Press, Chicago, 1954.
17. Dugard P.H, Advanced in Modern Toxicology, Hemisphere Publishing Corp., Washington, 1977.

18. Zatz J, Controlled Drug Bioavailability, 3, 185. 1985.
19. 노동부, 근로자 건강진단 실시 결과, 1993-1995.
20. 유일재 등, 2-bromopropane의 생식독성, 한국산업안전공단 산업보건연구원, 1996.
21. Tsuruta H, Percutaneous Absorption of Chemical Substances and Toxicity-Especially about Organic Solvents, Chemical hygiene, 32(4), 229-241, 1986.
22. Bergerova.V.E, Ogata. M, Biological monitoring of exposure to Industrial chemicals(Dermal absorption), Cincinnati, Ohio, ACGIH, Chapter 24, 131-136, 1990.
23. McDougal J.N, Jepson G.W, Clewell III, M.E. Andersen, Toxicol. Appl. Pharmacol., 79, 1985.
24. Wieczorek H, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 57, 1985.
25. 鶴田 寛, 第58回 日本産業衛生學會 講演集, 1985.
26. Treherne J.H, The permeability of the skin to some nonelectrolytes. J. physiol. 133: 171-180, 1956