

수산화리튬

Lithium hydroxide

CAS no. 1310-65-2

산업화학연구실

2022. 12.

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약(Summary)

수산화리튬에 대한 국내외 문헌정보 조사를 통하여 독성 정보를 확인하였다.

수산화리튬은 배터리 제조, 전기도금, 가스 용접 및 절단, 페인팅, 사진 현상 등에 사용되며, 2018년 국내 화학물질 통계조사 결과 연간 사용량은 7,314톤, 관련 종업원 수는 19,874명으로 파악된다. 환경부 기존화학물질 사전신고에 따르면 신고건수는 138건, 최대 제조·수입량은 1,000톤 이상이며 소비자 용도로 사용될 수 있다.

수산화리튬은 백색의 결정형 고체로, 10 μm 미만의 입자형태로 무수 수산화리튬이 0.4 - 33 %, 수산화리튬 일수화물이 1 - 1.5 %로 구성되어 있다. 리튬이 폐에 도달하면 폐 조직을 통해 흡수될 수 있지만 매우 낮은 옥탄올/물 분배계수를 가지고 있기 때문에 흡입 후 신체내 흡수율은 낮을 것으로 예상된다. 그리고 물에 잘 녹으며 물에서 완전히 해리되어 리튬 이온과 수산화 이온으로 분리되는 강알칼리성 물질이다.

인체 연구에서 항정신성 약물로서 리튬 치료 시 생식·발생 독성이 있다는 사례 보고 및 역학연구가 있고, 탄산리튬에 대한 ILO(International Labour Organization, 국제노동기구) ICSCs(International Chemical Safety Cards, 국제 화학물질안전카드) 데이터베이스 등 일부 업데이트가 오래된 문헌에서 리튬 화합물이 사람에게 생식독성 가능성이 있음을 언급하고 있으나, 최근 ECHA 등에서는 관련 연구에 대하여 대상 사례 수가 적고 편향된 연구로 평가하여 생식독성 물질로 간주하지 않는다.

수산화리튬은 눈, 피부, 호흡기에 노출 또는 섭취 시에 부식성이 있다. 또한 흡입하면 폐부종을 유발할 수 있지만, 눈 및 기도에 대한 부식 영향이 나타난 이후에 유발된다. 수산화리튬의 급성독성 시험 결과는 랫드 흡입노출에서 $\text{LC}_{50} > 3.4 \text{ mg/L air}$, 마우스 경구노출에서 $\text{LD}_{50} 336.0 \pm 7.8 \text{ mg/kg bw}$, 랫드 피부노출에서 $\text{LD}_{50} > 2,000 \text{ mg/kg bw}$ (탄산리튬) 이었다. 리튬염(염화리튬)에 대한 만

성 경구독성 시험 결과 염화리튬의 NOAEL은 84.8 mg/kg bw/day이고, 시험물질 내 리튬 함량에 따른 NOAEL은 13.9 mg/kg bw/day(2 mmol/kg bw/day)였다. 생식·발생 독성 시험 결과 독성 영향은 모체 독성(또는 치사량) 이상에서 관찰되었다. 유전독성시험은 복귀돌연변이 시험, 염색체 이상 시험, 포유류 세포 유전자 돌연변이 시험(*in vitro*)에서 모두 음성이었다.

중심단어 : 수산화리튬, Lithium hydroxide

차례(Contents)

요약(Summary)	1
약어(Abbreviations)	4
1. 서론(Introduction)	5
1.1. 구성(Composition)	5
1.2. 사용(Uses)	6
2. 인체 연구(Human Studies)	8
2.1. 사례 연구(Case Reports)	8
2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)	8
3. 독성 연구(Toxicological Studies)	11
3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	11
3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)	12
3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)	14
3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)	14
3.5. 만성 독성·발암성(Chronic Toxicology/Cancer Information)	14
3.6. 생식·발달(발생) 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)	15
3.7. 유전 독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)	16
3.8 그 외 독성 정보(Others)	16
4. 유해성 분류(Hazard Classification)	18
5. 규제 및 관리(Regulation&Management)	20
6. 결론 및 제언(Conclusion&Discussion)	21
참고문헌(References)	22

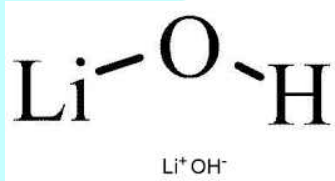
약어(Abbreviations)

DNEL	Derived No Effect Level, 무영향도출수준
LC ₅₀	Lethal concentraton for 50 percent kill, 반수치사농도
LD ₅₀	Lethal Dose for 50 percent kill, 반수치사용량
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration, 최소독성관찰농도
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level, 최소독성관찰용량
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration, 무독성관찰농도
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level, 무독성관찰용량
NOEC	No Observed Effect Concentration, 무영향관찰농도
NOEL	No Observed Effect Level, 무영향관찰용량
MMAD	Median Mass Aerodynamic Diameter, 공기역학질량중위지름
bw	body weight, 몸무게
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 미국산업위생가협회
AIHA	American Industrial Hygiene Association, 미국산업위생협회
ECHA	European Chemiacals Agency, 유럽 화학물질청
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health, 미국 국립 산업안전보건연구소
OSHA	Occupational Safety and Health Administratioin, 산업안전보건청(미국)

1. 서론(Introduction)

1.1. 구성(Composition)

수산화리튬은 다음과 같은 물리화학적 특성을 가지고 있다.

구조	 $\text{Li}^+ \text{OH}^-$
영문 물질명	Lithium hydroxide
국문 물질명	수산화리튬
IUPAC name	Lithium hydroxide
CAS No	1310-65-2
분자식	LiOH
분자량	23.95 g/mol
색깔 및 성상	백색의 결정형 고체
끓는점	-
어는점	422.83 °C
인화점	-
자연발화온도	-
증기압	-
밀도/비중	1.5g/cm ³
점도	-
옥탄올-물 분배계수	-
용해도	수용해도 110 g/L @ 20 °C

※ 출처 : ECHA

1) 무수 수산화리튬과 수산화리튬 일수화물에서 측정된 수산화리튬의 입자크기 분포는 다음과 같다. 무수 수산화리튬의 입자크기는 주변에 공기가 없는 경우 d10: 4 um, d50: 14 um, d90: 32 um였고, 주변 공기가 있는 경우 d10: 190

um, d50: 391 um, d90: 631 um 였다. 수산화리튬 일수화물에 대한 입자크기를 측정한 시험결과는 다음과 같이 두 가지 있다. 첫 번째는 d10: 202 um, d50: 440 um, d90: 570 um로 측정되었고, 두 번째는 d10: 43 um, d50: 150 um, d90: 634 um로 측정되었다. 측정값의 차이가 발생하는 이유는 입자의 발생 및 측정, 측정한 시료의 종류에 따라 달라질 수 있다. 결론적으로 10 µm 미만 입자는 무수 수산화리튬이 0.4 - 33 %이며, 수산화리튬 일수화물이 1 - 1.5 %의 분포를 가지고 있다(ECHA).

2) 수산화리튬은 증기압 및 끓는점이 측정되지 않았으며, 그 이유는 REACH(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical) 규정에 따라 녹는점이 300°C 이상인 경우 증기압 및 끓는점을 측정할 필요가 없기 때문이다. 또한 수산화리튬은 무기화합물로서 옥탄올-물 분배계수를 측정할 필요가 없으며, 이론상 계산된 log Pow는 -3.88로 매우 낮다(ECHA).

3) 수산화리튬은 물에 잘 녹으며, 물에서 완전히 용해되어 리튬 이온과 수산화이온으로 분리되는 강알칼리성을 나타내는 물질이다(ECHA).

4) 알루미늄 및 아연 등 특정 금속과 반응하여 금속의 산화물 또는 수산화물을 형성하고 수소기체를 생성한다. 암모늄염, 질화물(nitrides), 할로겐화 유기물, 금속, 과산화물 및 과산화수소와 함께 가연성 또는 독성 가스를 생성할 수 있으며, 자당(sucrose) 외의 환원당을 포함한 수용액과 약 84°C 이상으로 가열하면 독성 수준의 일산화탄소를 발생시킨다(CAMEO Chemicals).

1.2. 사용(Uses)

수산화리튬은 윤활제, 유압유, 잉크 및 토너, 접착제, 밀봉제, 충전제, 화학물질 제조 중간체 및 촉매, 배터리 제조, 전기도금, 유리 제조 시 용융제 등으로 사용된다(ECHA). 또한 사진 현상액, 알칼리 축전지, 리튬계 윤활제, 중합 촉매, 이산화탄소 흡수제, 페인트, 식물염료 용해제 및 구리 전기도금조, 화장품 등에도 사용된다(AIHA, 2008). 수산화리튬에 노출 위험이 있는 산업공정은 배터리 제조, 전기도금, 가스 용접 및 절단, 페인팅, 사진 처리, 식물(인쇄, 염색 또는 마무리), 용

접 등이다(Haz-Map).

2018년 화학물질 통계조사 결과에 따른 국내 수산화리튬의 유통량과 관련 종업원 수는 다음과 같다.

제조량 [톤/년]	수입량 [톤/년]	수출량 [톤/년]	사용량 [톤/년]	종업원 수 [명]
-	6,208.4	-	7,314.2	19,874

* 화학물질안전원, 2018년 화학물질 통계조사 결과

환경부 기존화학물질 사전(변경)신고 정보공개 목록 중 수산화리튬의 내용은 다음과 같다.

KE No.	신고건수	최대 제조·수입 톤수범위	소비자 용도 여부
KE-22570	138	1000톤 이상	○

* 환경부, 기존화학물질 사전(변경)신고 정보공개(11차)

2. 인체 연구(Human Studies)

2.1. 사례 연구(Case Reports)

리튬 치료(혈청 수준 18-33 mg/L)를 받고 있는 두 명의 남성 환자가 성욕 감소 및 발기부전 증상을 호소하여 리튬 치료를 중단하였고, 이후 성기능이 정상적으로 회복되는 것이 보고되었다(Blay, SL et al, 1982). 그러나 리튬은 향정신성 약물로 분류되기 때문에 이러한 결과를 생식독성의 영향으로 판단하지 않았다(ECHA).

2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)

임신 중 리튬 치료로 인한 발달독성 영향은 1970년대 초반부터 논란의 여지가 있었다(Catalog of teratogenic agents, 13th edition, Shepard; 2010; Chemically induced birth defect, 3rd edition, Schardein, 2000). 당시의 연구는 대부분 임신 중 기형의 위험을 과대평가하여 편향된 결과로 이어질 수 있는 디자인으로 수행되었으며, 주요 심장 결함에 대한 명확한 근거를 과학적으로 입증하지 못했다. 그리고 최신의 연구에서는 그 사례 수가 적고 리튬 치료와 심장이상의 연관성이 입증될 수 없음을 지적하고 있으며, 실험동물을 이용한 시험결과를 확인해 보았을 때 리튬 화합물을 생식독성 물질로 간주할 수 없다고 결론내렸다(ECHA).

스칸디나비아, 미국, 캐나다에서 통합하여 설립된 국제 등록부에 1968년부터 1979년까지 임신 첫 3개월 동안 리튬 치료를 받은 산모에게서 태어난 아기 225명이 등록되었고, 이 중 67명의 아기에 대한 추적 조사에서 정신적 또는 신체적 기형의 빈도가 증가하지 않는 것으로 확인되었다(Schou et al., 1973; Schou, M. 1976). 등록 데이터 분석 결과, 리튬에 노출된 아기의 11%(25명)는 눈의 띄는 기형을 가지고 있었고, 8%(18명)는 심장기형을 보였으며 이 중 6건(2.7%)은 엽스타인 기형이었다. 저자는 과학적 관점에서 등록된 숫자가 너무 적어서 리튬이 인간의 기형을 유발한다는 확실한 증거를 제공할 수 없으며, 엽스타인 기형과 리튬

사이에 연관성이 실제로 존재한다면 미약할 것이고, 심혈관 기형의 위험은 5~10% 정도일 것이라고 언급하였다. 리튬에 노출된 아기가 정상적으로 태어났다면 임신 중 복용하는 약물에 대해 크게 관심을 기울이지 않아 등록하지 않았을 가능성이 높고, 사산 또는 기형 등 비정상적인 경우에만 등록부에 보고될 가능성이 크기 때문에 정보가 편향되어 수집되었으므로 보고서에 비정상 사례가 과도하게 나타날 수 있다(Schou, 1990).

Cohen 등도 리튬으로 인한 기형에 대해 기형 위험에 대해 과장된 결과로 이어질 수 있는 편향된 연구에서 파생되었다고 보고하였다(Cohen et al., 1994). 리튬 치료를 받고 있는 72명의 임신 초기 여성 중 태어난 50명의 아기를 조사한 전향적 연구에서 단 1건의 심혈관 기형도 나타나지 않았다(Cunniff et al., 1989).

탄산리튬 치료로 인하여 임신 1기 동안 리튬에 노출된 임신부에 대하여 여러 기관에서 연구가 진행되었으며, 이 연구는 레벨 11 초음파 및 태아 심장 초음파를 포함한 적절한 선별 검사를 동반한다면 임신 중 리튬 치료를 계속할 수 있음을 보고하였다(Jacobsen et al 1992).

임신 중 리튬이 심혈관계에 잠재적인 기형을 유발한다는 모호한 결과가 있는 추가 연구들은 모든 환자가 조울증을 앓고 있다는 잠재적인 교란요인의 영향을 배제할 수 없고, 코호트의 크기가 너무 작아서 편향 효과가 발생할 가능성이 있다고 보고되었다(Kallen and Tandberg, 1983).

심혈관기형은 정신질환이 있는 인간에게 특이적일 수 있지만(Giles and Bannigan, 2006), 환자대조군 연구에 기반하여 엡스타인 기형의 사례를 분석한 결과, 임신 중 리튬 노출이 엡스타인 기형의 비율을 증가시킨다는 결과는 명확하지 않다(Zalzstein, E. et al, 1990, Correa-Villasenor, A. et al., 1994).

Warkany, J는 16건의 엡스타인 기형 사례에서 리튬을 복용한 산모는 1명만 확인되었다고 언급하였다(Warkany, J., 1988). '선천적 기형 모니터링 시스템을 위한 국제정보센터(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems)'의 데이터를 활용하여 엡스타인 기형 또는 삼첨판 폐쇄증이 있는 영아를 대상으로 연구를 수행하였으며, 임신부의 약물 사용은 인터뷰 또는 수집된 정

보로 확인하였다. 그 결과 25건의 엡스타인 기형 사례에서 리튬 노출은 확인되지 않았으며, 프랑스에서 발생한 15건의 엡스타인 기형 사례에 대한 추가 정보 조사에서도 리튬 노출은 확인되지 않았다(Kallen, B., 1988).

Shepard 등은 드물게 있는 임신 중 산모 치료와 연관된 희귀 결손 증후군이 관찰되었고, 여러 센터에서 활동하는 역학자에 의해 이 관련성은 설득력을 얻었지만, 기존 증거에도 불구하고 그 숫자가 적기 때문에 향후 추가로 수집된 데이터로 연관성을 입증할 수도 있다고 보고하였다(Shepard et al., 2002).

산모-영아 10쌍을 대상으로 수유 중인 유아의 리튬 노출을 정량화하기 위한 연구에서 심각한 부작용은 관찰되지 않았으며, 갑상선 자극 호르몬, 혈액 요소질소 및 크레아티닌의 상승이 매우 경미하며 일시적이었기 때문에 생물학적 관련성은 없었다(Viguera, A.C. et al., 2007).

3. 독성 연구(Toxicological Studies)

3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

1) 수산화리튬의 증기압은 무시할 수 있을 정도로 낮으므로 증기에 대한 노출은 독성학적으로 의미가 없다. 리튬이 폐에 도달하면 폐 조직을 통해 흡수될 수 있지만 매우 낮은 log Pow로 인해 흡입 후 신체내 흡수가 낮은 것으로 예상되어 흡입노출에 따른 수산화리튬의 생체이용률은 낮은 것으로 예상된다(ECHA).

2) 수산화리튬은 친수성 물질로 비부식성 조건에서는 피부 흡수가 낮은 것으로 예상된다. 약 40ppm(mg/L)의 리튬 농도(차아염소산리튬에서 생성)에 2주 동안 (20분/일, 4일/주) 노출된 53명의 건강한 지원자에서 혈청 리튬 수준의 유의한 상승이 보이지 않았고, 이에 따라 피부를 통한 리튬 흡수가 매우 낮은 것으로 간주된다고 보고되었다(ECHA).

3) 비부식성 리튬 용액을 경구 섭취할 경우 위에서 위산으로 인해 중화되어 리튬염이 형성된다. 리튬염은 경구 섭취 후 리튬의 흡수율이 달라질 수 있다(예: 탄산리튬의 경우 20%). 가용성 리튬 화합물은 위장관에서 대부분 흡수되어 투여 후 약 1-4시간에 단회 경구 투여 후 혈장내 최고 농도가 된다(ECHA).

4) 리튬은 단백질과 결합하지 않으며, 체액 전체에 빠르게 분포되고 소변으로 빠르게 배출된다(24시간 내에 >50%, 48시간 내에 >90%). 그러나 단일 리튬을 섭취한 후 1-2주 후에 미량의 리튬이 발견될 수 있다. 리튬은 신장에서 빠르게 흡수되지만 간, 뼈 근육 또는 뇌로는 천천히 침투하는 등 장기 분포가 균일하지 않다. 신장에서 리튬과 나트륨 배설/저류 사이에는 분명한 상호작용이 있어 사람의 전해질 균형을 변화시킨다. 단회 경구 투여된 리튬 이온은 거의 변화 없이 신장을 통해 배설되어, 생체 내 축적이 없을 것으로 예상된다(ECHA).

3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)

1) 수산화리튬은 눈, 피부, 호흡기 및 섭취 시에 부식성이 있다. 흡입하면 폐부종을 유발할 수 있지만, 눈 및 기도에 대한 초기 부식 영향이 나타난 이후에 부종이 나타난다(ILO ICSC).

2) 수산화리튬은 부식성이 있어 국소조직 손상을 일으키기 때문에 급성 경피독성 시험은 불필요하나, 비부식성 용액 내의 수산화리튬 무수물 및 일수화물에 대한 급성 경피독성은 확인이 필요하다. 그래서 탄산리튬을 이용하여 이에 대한 연구를 확인해본 결과 LD50은 2,000 mg/kg bw 이상이였다(ECHA).

3) 리튬 연소 에어로졸 2600, 2300, 1400, or 620 mg/m³(MMAD = 0.69 micrometer, sigma g = 1.45)을 F344/Lov 랫드에 4시간 동안 노출시켰으며, 약 80%의 탄산리튬과 20%의 수산화리튬의 급성 독성 영향을 확인하였다. LC50은 수컷 랫드에서 1700(1300-2000) mg/m³이었고, 암컷에서 2000(1700-2400) mg/m³이었다. 투여 후 식욕부진, 탈수, 호흡곤란, 구강 및 비강주위 외피의 임상 증상이 관찰되었다. 체중은 노출 첫날 감소하였고, 추가 2주 동안 관찰된 동물에서 체중, 장기중량 및 임상징후가 노출 전으로 회복되는 것이 관찰되었다. 호흡기에 대한 조직병리학적 검사에서 궤양성 또는 괴사성 후두염, 편평상피화생을 동반하는 국소적 및 부분적 궤양성 비염, 후두 병변에 이차적으로 발생하는 화농성 기관지폐렴 또는 흡인성 폐렴이 관찰되었다(Greenspan et al., 1986).

4) 리튬 연소 에어로졸을 이산화탄소 농도와 상대습도를 달리하여 F344/Lov 랫드에 노출시켜 급성 독성 영향을 확인하였다. 이산화탄소 농도와 상대습도(25% 미만)가 낮은 조건에서 에어로졸의 주성분은 일산화리튬이었고, 소량의 수산화리튬과 약 12%의 탄산리튬이 포함되어 있다. 높은 상대습도(75% 이상) 조건에서 에어로졸은 주로 수산화리튬과 약 23%의 탄산리튬으로 확인되었다. LC50은 산화 리튬 및 수산화리튬 혼합물에서 940(730-1200) mg/m³이었고, 수산화리튬 에어로졸에서 960(830-1200) mg/m³이었다. 조직병리학적 병변은 괴사성 후두염과 궤양성 비염이 있었고, 폐 병변은 상부 호흡기 병변의 2차 확장이 관찰되었다. LC50값 결과와 관찰된 조직병리학적 병변으로 미루어 보아 에어로졸 내의 산화리튬이 호흡기의 수증기와 빠르게 반응하여 침착되기 전에 수산화 리튬을 형성

하였음을 짐작하게 한다(Rebar et al., 1986).

5) 이외 수산화리튬의 급성독성 시험 결과는 다음과 같다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
랫드	흡입	수산화리튬 일수화물 No adverse effect observed $LC_{50} > 6.15 \text{ mg/L air}$	ECHA
랫드	흡입	수산화리튬 무수화물 No adverse effect observed $LC_{50} > 3.4 \text{ mg/L air}$	ECHA
마우스	경구	Adverse effect observed $LD_{50} 336.0 \pm 7.8 \text{ mg/kg bw}$	ECHA
랫드	피부	탄산리튬 No adverse effect observed $LD_{50} > 2,000 \text{ mg/kg bw}$	ECHA
랫드	흡입	$LC_{50} 960 \text{ mg/m}^3/4\text{H}$ 폐, 흉부 또는 호흡의 기타 변화	Fundamental and Applied Toxicology, 1986 (NIOSH에서 인용)
랫드	기도삽관	$LD_{50} 8,200 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 폐, 흉부 또는 호흡의 기타 변화, 출혈	Kushneva, V.S., and R.B. Gorshkova., 1999 (NIOSH에서 인용)
마우스	경구	$LD_{50} 363 \text{ mg/kg}$ 졸림(우울), 경련 또는 발작, 체중 감소 또는 체중 증가 감소	
랫드	경구	$LD_{50} 210 \text{ mg/kg}$ 졸림(우울), 경련 또는 발작, 체중 감소 또는 체중 증가 감소	
마우스	피하	lowest published lethal dose 300 mg/kg	Pharmacology and Toxicology, 1958 (NIOSH에서 인용)

3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
포유류 (species unspecified)	흡입	lowest published toxic concentration 8 mg/m ³ /4H/30D – intermittent 폐, 흉부 또는 호흡의 기타 변화	Kushneva, V.S., and R.B. Gorshkova., 1999 (NIOSH에서 인용)

3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)

해당 자료없음

3.5. 만성독성·발암성(Chronic Toxicology/Cancer Information)

1) 수산화리튬의 증기압은 무시할 수 있는 수준이며, 입자크기 일부가 10 µm 미만으로 흡입 가능하나, 반복투여 경구/전신독성 시험이 수행되었으므로 REACH 규정(최적의 노출경로로 한 번의 반복투여 독성연구만 수행)에 따라 흡입독성시험은 적용하지 않았다(ECHA).

2) 수산화리튬은 물에서 완전히 해리되어 리튬이온과 수산화이온을 형성하므로, 리튬염에 대한 Read-across로 경구독성을 확인하였다. 20mmol 농도의 염화리튬(LiCl)이 함유된 식수를 섭취한 마우스를 대상으로 한 2년간 반복투여 연구에서 약간의 일시적인 초기 장애를 제외하고는 건강이나 행동에 대한 영향이 발견되지 않았다. 50mmol LiCl/L 농도를 투여했을 때, 음식과 물 섭취량이 수일 이내에 줄어들었고, 3일에서 5일차에 점차적으로 줄어가고 비사회적이 되었다. 걸음걸이에 이상을 보였으며 미세한 근육의 떨림을 보임과 동시에 체중이 감소하기 시작했다. 이후 2-3주 이내에 악화되어 혼미와 사망이 관찰되었다. 염화리튬의 NOAEL은 84.8 mg/kg bw/day이고, 시험물질 내 리튬 함량에 따른 NOAEL은 13.9 mg/kg bw/day(2 mmol/kg bw/day)였으며, 시험물질 내 리튬 함량에 따라 계산된 LiNO₃의 NOAEL은 138.07 mg/kg bw/day이다(ECHA).

3) 이외 수산화리튬의 만성독성 시험 결과는 다음과 같다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
포유류 (species unspecified)	경구	lowest published toxic dose 9,100 µg/kg/26W- intermittent 간 기능 검사 장애, 착색 또는 유핵 적혈구, 체중 감소 또는 체중 증가 감소	Kushneva, V.S., and R.B. Gorshkova., 1999 (NIOSH에서 인용)

3.6. 생식·발달(발생) 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)

1) 탄산리튬의 2세대 생식독성 연구에서 전신독성은 체중 및 물 섭취량에 대한 변화를 기반으로 NOAEL 45 mg/kg/bw로 제시되었으며, 간과 신장의 형태학적 변화도 뚜렷이 관찰되었다. 일부 1세대에서 부신과 갑상선의 변화가 관찰되어, NOAEL은 15 mg/kg bw로 제시되었다. 생식 독성 및 태아 독성에 대한 NOAEL은 두 세대 모두에서 명백한 생식 변화가 관찰되지 않았기 때문에 45 mg/kg bw/day로 제시되었다. Read-across 접근법에 따라 계산된 F1 및 F2의 비경구 전신독성 NOAEL은 10 mg/kg bw/day이고 생식 및 태아 독성의 경우 29 mg/kg bw/day였다. 수산화리튬 일수화물의 NOAEL 값은 F1 및 F2에서 각각 비경구 전신 독성의 경우 17 mg/kg bw/day, 생식 및 태아 독성의 경우 51 mg/kg bw/day 였다(ECHA).

2) 탄산리튬의 발달독성에 관한 LPT의 연구(LPT, 2010)에서 모체 NOEL은 30 mg lithium carbonate/kg bw/day며, 태아 NOEL은 ≥ 90 mg lithium carbonate/kg bw/day 였다. 이외에도 탄산리튬의 발달독성에 관한 문헌들(Fritz, 1988; Marathe and Thomas, 1986; Smithberg and Dixit, 1982; Loevy and Catchpole, 1973; Szabo, 1970 (range-finding study); Mroczka et al., 1983)이 있으나 대조군 누락, 단일 용량, 제한된 노출경로 및 노출기간으로 인해 신뢰성이 의심된다. 이러한 경우에도 대부분의 발달독성은 모체독성(또는 치사량) 이상에서 관찰되었다(ECHA).

구분	동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
생식독성	랫드	경구	No adverse effect observed NOAEL 29 mg/kg bw/day (만성)	ECHA
발달(발생)독성	랫드	경구	No adverse effect observed NOAEL 58.3 mg/kg bw/day (아만성)	ECHA

3.7. 유전독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)

시험법	시험계(종)	시험 결과	참고문헌
복귀돌연변이 시험	<i>Salmonella typhimurium</i> 균주 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) <i>Escherichia coli</i> 균주(WP2 <i>uvrA</i>)	음성	ECHA
염색체 이상 시험	Culture peripheral human lymphocytes	음성	ECHA
포유류 세포 유전자 돌연변이 시험(<i>In vitro</i>)	Mouse lymphoma L5178Y TK +/- cell	음성	ECHA

3.8. 그 외 독성 정보(Others)

3.8.1. 피부 자극성·부식성

수산화리튬은 강알칼리성 물질로 부식성이 있으며, 별도의 피부 자극성·부식성 시험을 필요하지 않다. 수산화리튬 일수화물을 사용한 Corrositex TM 분석을 수행하였으며, 부식성이 있는 것으로 나타났다(ECHA).

3.8.2. 안자극성

수산화리튬은 강알칼리성 물질로 부식성이 있으며, 별도의 안자극 시험은 필요하지 않다(ECHA).

3.8.3. 기타

1) Shaikh 등은 병아리 배아 심근세포의 micromass system(MM)과 배아 줄기 세포 유래 심근세포(embryonic stem cell derived cardiomyocyte, ESDC)에 대한 탄산리튬의 독성 효과를 myo-inositol의 보호 역할과 함께 평가하였다. 병아리 배아 심근세포 MM에서 탄산리튬은 독성 평가 종말점(수축 활성, 세포독성, 세포 단백질 함량, ROS)을 변화시키지 않은 반면, ESDC 시스템에서는 1500 μ M에서 심근세포 수축 활성이 멈췄고, 총 세포 단백질 함량이 크게 증가하였다(Shaikh et al., 2014).

2) ECHA의 독성연구에 따른 DNEL 값은 다음과 같다.

노출경로	독성 영향	참고문헌
흡입	일반인구 장기간 DNEL 6.21 mg/m ³ 일반인구 급성 DNEL 18.63 mg/m ³ 근로자 장기간 DNEL 10 mg/m ³ 근로자 급성 DNEL 30 mg/m ³	ECHA
경피	일반인구 장기간 DNEL 41.35 mg/kg bw/day 일반인구 급성 DNEL 50 mg/kg bw/day 근로자 장기간 DNEL 41.35 mg/kg bw/day 근로자 급성 DNEL 100 mg/kg bw/day	
경구	일반인구 장기간 DNEL 4.13 mg/kg bw/day 일반인구 급성 DNEL 12.4 mg/kg bw/day	

4. 유해성 분류(Hazard Classification)

유해성·위험성 분류	급성 독성(경구) : 구분3 급성 독성(흡입: 분진/미스트) : 구분3 피부 부식성/피부 자극성 : 구분1(1A/1B/1C) 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분1 생식독성 : 구분1A 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분1
예방조치문구를 포함한 경고표지 항목	- 그림문자  - 유해·위험문구 H301 : 삼키면 유독함 H314 : 피부에 심한 화상과 눈에 손상을 일으킴 H318 : 눈에 심한 손상을 일으킴 H331 : 흡입하면 유독함 H360 : 태아 또는 생식능력에 손상을 일으킬 수 있음(알려진 특정한 영향을 명시한다.)(생식독성을 일으키는 노출 경로를 기재한다. 단, 다른 노출경로에 의해 생식독성을 일으키지 않는다는 결정적인 증거가 있는 경우에 한한다.) H370 : 장기(영향을 받는 것으로 알려진 모든 장기를 명시한다.)에 손상을 일으킴(특정표적장기독성(1회노출)을 일으키는 노출 경로를 기재. 단, 다른 노출경로에 의해 특정표적장기독성(1회노출)을 일으키지 않는다는 결정적인 증거가 있는 경우에 한한다.) - 예방조치문구 · 예방 P201 : 사용 전 취급 설명서를 확보하십시오. P202 : 모든 안전 예방조치 문구를 읽고 이해하기 전에는 취급하지 마시오. P260 : 분진/흙/가스/미스트/증기/스프레이를(을)흡입하지 마시오. P261 : 분진/흙/가스/미스트/증기/스프레이의 흡입을 피하십시오. P264 : 취급 후에는...을(를)철저히 씻으시오. P270 : 이 제품을 사용할 때에는 먹거나,마시거나 흡연하지 마시오. P271 : 옥외 또는 환기가 잘 되는 곳에서만 취급하십시오. P280 : 보호장갑/보호의/보안경/안면보호구를(을)착용하십시오. · 대응 P301+P310 : 삼켰다면:즉시 의료기관/의사/...의 진찰을 받으시오. P301+P330+P331 : 삼켰다면:입을 씻어내시오.토하게 하지 마시오. P303+P361+P353 : 피부(또는 머리카락)에 묻으면:오염된 모든 의류를 즉시 벗으시오.피부를 물로 씻으시오[또는 샤워하십시오].

	P304+P340 : 흡입하면:신선한 공기가 있는 곳으로 옮기고 호흡하기 쉬운 자세로 안정을 취하십시오. P305+P351+P338 : 눈에 묻으면:몇 분간 물로 조심해서 씻으시오.가능하면 콘택트렌즈를 제거하십시오.계속 씻으시오. P308+P311 : 노출되거나 노출이 우려되면:의료기관/의사/...의 진찰을 받으시오. P308+P313 : 노출되거나 노출이 우려되면:의학적인 조치/조언을 받으시오. P310 : 즉시 의료기관/의사/...의 진찰을 받으시오. P311 : 의료기관/의사/...의 진찰을 받으시오. P321 : ...처치를 하시오. P330 : 입을 씻어내시오. P363 : 다시 사용 전 오염된 의류를 세척하십시오. · 저장 P403+P233 : 환기가 잘 되는 곳에 보관하십시오.용기를 단단히 밀폐하십시오. P405 : 잠금장치를 하여 저장하십시오. · 폐기 P501 : 폐기물 관련 법령에 따라 내용물/용기를 폐기하십시오
유해성·위험성 분류기준에 포함되지 않는 기타 유해성·위험성	자료없음
참고문헌	안전보건공단 화학물질정보

5. 규제 및 관리(Regulation&Management)

국가	기관	내용
한국	고용노동부	위험물질 : 물반응성 물질 및 인화성 고체(리튬)
	환경부	기준화학물질(KE-22570)
미국	OSHA	해당없음
	NIOSH	해당없음
	ACGIH	해당없음
	AIHA	Ceiling 1 mg/m ³
EU	ECHA	사전등록물질, 화장품 제한물질, 위험물(내륙운송)

6. 결론 및 제언(Conclusion&Discussion)

수산화리튬의 문헌정보 조사를 통하여 독성 정도를 확인하였다.

수산화리튬의 증기압은 무시할 만한 수준이며, 10 μm 미만 입자 분포가 0.4 - 33 %로 흡입 가능성이 있지만 매우 낮은 log Pow로 인해 흡입 후 흡수가 낮을 것으로 예상되며, 친수성 물질로 체내 축적은 매우 낮을 것으로 예상된다.

인체 연구에서 항정신성 약물로서 리튬 치료 시 생식·발생 독성이 있다는 사례 보고 및 역학연구가 있고, 탄산리튬에 대한 ILO(International Labour Organization, 국제노동기구) ICSCs(International Chemical Safety Cards, 국제 화학물질안전카드) 데이터베이스 등 일부 업데이트가 오래된 문헌에서 리튬 화합물이 사람에게 생식독성 가능성이 있음을 언급하고 있으나, 최근 ECHA 등에서는 관련 연구에 대하여 대상 사례 수가 적고 편향된 연구로 평가하여 생식독성 물질로 간주하지 않는다.

강한 부식성 물질로 동물시험에 어려움이 있으나, 탄산리튬 등을 활용한 대체 연구 자료가 충분한 것으로 판단된다. 리튬의 생식·발생 독성에 관한 동물 시험 결과에서도 독성 영향은 모체 독성(또는 치사량) 이상에서 관찰되었다. 유전독성 시험은 복귀돌연변이 시험, 염색체 이상 시험, 포유류 세포 유전자 돌연변이 시험(*in vitro*)에서 모두 음성이었다.

위 결과를 종합하여, 수산화리튬의 추가적인 흡입독성시험 수행은 의미가 낮을 것으로 판단하였다.

참고문헌

1. 국립환경과학원 화학물질정보시스템(NCIS). Available from: <https://ncis.nier.go.kr/> [2022.10.21. 인용]
2. 안전보건공단 화학물질정보. Available from: <https://msds.kosha.or.kr/MSDSInfo/> [2022.10.21. 인용]
3. 화학물질안전원. 2018 화학물질 통계조사.
4. 환경부. 기존화학물질 사전신고 결과 공개('22.8). Available from: https://me.go.kr/home/web/public_info/read.do?pagerOffset=0&maxPageItems=10&maxIndexPages=10&searchKey=all&searchValue=&menuId=10123&orgCd=&condition.deleteYn=N&publicInfold=1153&menuId=10123 [2022.9.7. 인용]
5. AIHA - Workplace Environmental Exposure Level Guides, Complete Set and Update Set. Fairfax, VA: AIHA, 2008.
6. CAMEO Chemicals. Available from: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/3771> [2022.10.21. 인용]
7. Cohen, L. S., Friedman, J. M., Jefferson, J. W., Johnson, E. M., & Weiner, M. L. (1994). A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama*, 271(2), 146-150.
8. Correa-Villaseñor, A., Ferencz, C., Neill, C. A., David Wilson, P., & Boughman, J. A. (1994). Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. *Teratology*, 50(2), 137-147.
9. Cuniff CM, Sahn DJ, Reed KL, Chambers CC, Johnson KA, Jones KL, Pregnancy outcome in women treated with lithium. *Teratology Society Abstracts* 1989;39:447-448.

10. European Chemicals Agency(ECHA). Available from: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.013.804> [2022.10.20. 인용]
11. Fundamental and Applied Toxicology. (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Duluth, MN 55802) V.1-40, 1981-97. For publisher information, see TOSCF2. 1986.
12. Giles, J. J., & Bannigan, J. G. (2006). Teratogenic and developmental effects of lithium. *Current pharmaceutical design*, 12(12), 1531-1541.
13. Greenspan, B. J., Allen, M. D., & Rebar, A. H. (1986). Inhalation toxicity of lithium combustion aerosols in rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 18(4), 627-637.
14. Haz-Map, Information on Hazardous Chemicals and Occupational Diseases. Available from: <https://haz-map.com/Agents/1417> [2022.10.21. 인용]
15. ILO ICSC. Available from: https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=0913&p_version=2 [2022.10.21. 인용]
16. Jacobson, S. J., Ceolin, L., Kaur, P., Pastuszak, A., Einarson, T., Koren, G., ... & Santelli, R. (1992). Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *The Lancet*, 339(8792), 530-533.
17. Källén, B., & Tandberg, A. (1983). Lithium and pregnancy: a cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 68(2), 134-139.
18. Kallen, B. (1988). Comments on teratogen update: lithium. *Teratology* (Philadelphia, PA), 38(6).
19. Kushneva, V.S., and R.B. Gorshkova, "Spravochnik po Toksikologii i Gigienicheskim Normativam (PDK) Potentsial'no Opasnykh Khimicheskikh

- Veshchestv" eds. 46, Zhivopisnaya St., 123182, Moscow, Russia, IzdAT 1999.
20. National Institute for Occupational Safety and Health(NIOSH). Available from: <https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/OJ603CFE.html> [2022.10.21. 인용]
21. Pharmacology and Toxicology. English translation of FATOAO. (New York, NY) V.20-22, 1957-59. Discontinued. 1958.
22. PubChem. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3939> [2022.10.21. 인용]
23. Rebar, A. H., Greenspan, B. J., & Allen, M. D. (1986). Acute inhalation toxicopathology of lithium combustion aerosols in rats. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*, 7(1), 58–67.
24. Schou, M., Goldfield, M. D., Weinstein, M. R., & Villeneuve, A. (1973). Lithium and pregnancy—I, report from the register of lithium babies. *Br Med J*, 2(5859), 135-136.
25. Schou, M. (1976). What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta psychiatrica scandinavica*, 54(3), 193-197.
26. Schou, M. (1990). Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *The Journal of clinical psychiatry*, 51(10), 410-413.
27. Shaikh Qureshi, W. M., Latif, M. L., Parker, T. L., & Pratten, M. K. (2014). Evaluation of bupropion hydrochloride developmental cardiotoxic effects in chick cardiomyocyte micromass culture and stem cell derived cardiomyocyte systems. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 101(5), 371-378.
28. Shepard, T. H., Brent, R. L., Friedman, J. M., Jones, K. L., Miller, R. K., Moore, C. A., & Polifka, J. E. (2002). Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology*, 65(4), 153-161.

29. Viguera, A. C., Newport, D. J., Ritchie, J., Stowe, Z., Whitfield, T., Mogielnicki, J., ... & Cohen, L. S. (2007). Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 342-345.
30. Warkany, J. (1988). Teratogen update: lithium. *Teratology*, 38(6), 593-596.
31. Zalstein, E., Koren, G., Einarson, T., & Freedom, R. M. (1990). A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *The American journal of cardiology*, 65(11), 817-818.