연구자료
화학연 97-4-

유기용제의 피부독성 연구

- 유기용제 혼합에 따른 피부투과 속도 변화 연구 -

1997

한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과를 1997년도 산업보건연구원의 연구사업중 “유기용제의 피부 독성연구”에 대한 최종결과보고서로 제출합니다.

1997년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문 영 한

연구책임자 : 선임연구원 임 철 홍

공동연구자 : 수석연구원 이 용 목

책임연구원 김 현 영

목 차

I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	5
II. 재료 및 방법	6
1. 실험물질	6
2. 실험동물	7
3. 실험방법	7
III. 실험결과	10
1. 단일 유기용제의 피부투과 속도	10
2. 복합 유기용제의 피부투과 속도	12
IV. 고찰	21
V. 결론	31
VI. 참고문헌	33
부록	37

The Study of Dermal Toxicity of Organic Solvents

- Alteration of Dermal Penetration Rate of Organic
Solvents by Mixing Various Organic Solvents -

Cheolhong Lim, Youngmook Lee, Ilje Yu, and Hyeonyoung Kim

Industrial chemicals Research Center, Industrial Health Research Institute,
Korea Industrial Safety Corporation
104-8 Moonji-Dong, Yousong-Ku, Taejon 305-380, Korea

- Abstract -

Quantitation of organic solvent penetration rate through skin is necessary for assessment of health hazard. Determining dermal exposure rate is important as permissible occupational inhalation exposures are lowed. We investigated dermal penetration of single and/or mixed organic solvents by the mixing ratio of one to one in SD rats. The skin penetration rates of organic solvents were altered by mixing with various organic solvents. The permeability coefficient (K_p) of toluene was increased 3.1 times by MIBK and 3.0 times by butyl acetate. Isopropyl alcohol enhanced K_p of butyl acetate 3.1 times. The K_p of MIBK were increased 5.3 times by isopropyl alcohol, 23.1 times by butyl acetate, and 2.6 times by toluene. The dermal penetration rate of isopropyl alcohol was much increased by other solvents. The K_p of isopropyl alcohol increased 22.7, 88.0, 124.9 times by MIBK, butyl acetate, and toluene. We also calculated the volume of organic solvents penetrated in human body as a result of 1 minute immersion of both hand and equivalent vapor concentration of the same organic solvents for 8 hours exposure amount

would be absorbed through the lung. As a result when workers were exposed both hands for 1 minute to toluene, they were absorbed 15.08 mg of toluene and this volume equals to 1 ppm for 8 hours exposure by lung. If toluene was mixed to isopropyl alcohol, MIBK, and butyl acetate to the ratio of 1:1 it was penetrated 10.80, 18.81, 18.56 mg and these were equal to 0.72 ppm, 1.26 ppm, and 1.24 ppm. Isopropyl alcohol was the most increased solvent by mixing with other organic solvents. The amount of isopropyl alcohol penetrated through skin was 23.65 mg for 1 minute and when isopropyl alcohol was mixed with MIBK, butyl acetate and toluene, the amount of isopropyl alcohol penetrated were increased to 81.63 mg, 163.08 mg and 194.75 mg. And these are equal to 8.30 ppm, 16.59 ppm and 19.81 ppm. In conclusion, our study indicates that the dermal penetration rate of isopropyl alcohol was well increased by other organic solvents. Therefore, it is necessary to take special precautions against the skin absorption of organic solvents.

I. 서 론

1. 연구배경

1) 배경

작업장에서 근로자들은 페인트, 접착제 및 세정제 등으로 여러 종류의 유기용제에 접한다. 화학물질은 입, 호흡기, 피부를 통하여 전신으로 흡수되어 신체에 영향을 준다. 작업장에서 사용되는 유기용제는 주로 호흡기와 피부를 통하여 흡수되어 작업자의 건강을 손상시키는 데, 특히 유기용제 대부분이 증기상태로 휘발하여 폐를 통하여 흡수된다. 따라서 현재까지 산업위생학적 작업환경관리는 폐를 통한 유기용제의 흡수관리를 중심으로 하고 있으며 피부흡수를 통한 독성연구는 미약한 상태에 있다.

피부흡수에 대한 연구는 Schwenkenbecker의 연구에 의해 지용성물질이 강한 피부투과성을 일으키고 물과 전해질은 약한 피부투과도를 일으킨다는 연구를 발표한 후부터이다(Schwenkenbecker, 1904). 현재까지 피부흡수 연구는 의약품 개발을 위한 연구를 중심으로 이루어져 왔으며, 약물을 피부로 흡수시키는 방법 및 피부흡수속도를 증가시키는 방법, 피부로 흡수된 약물의 양을 정량하는 방법을 중심으로 연구되었다. 환경독성학에서도 피부흡수연구가 이루어지고 있어 음료수 및 하천수에 오염된 화학물질에 의한 피부흡수연구가 이루어 졌다. (Brown, 1984).

산업독성분야에서 피부흡수 연구는 호흡기를 통한 흡수와 비교하여 이루어졌다. Wiczorek의 연구에 의하면 (Wiczorek, 1985) 화학물질의 피부흡수량은 사람에 있어서 전체 흡수량의 0.1 - 5% 수준에 해당한다고 하였으며, Tsuruta는 누드마우스를 이용한 연구에서 경피흡수량이 전체 흡수량이 5-11%에 해당한다고 하였다(Tsuruta, 1986). 이와 같이 유기용제의 피부흡수는 호흡기를 통한 흡수에 비하여 흡수비율이 미약하여 유해물질의 작업환경 노출기준에 있어서 그 중요성이 높지 않게 평가되는 않았다. ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienist)에서 유해물질의 작업환경 노출기준에 피부의 중요성을 인식하고 피부에 의한 독성을 야기시킬 물질에 대하여 "skin" 표시를 하여 작업상 주의의를 요하고 있으나 피부독성에 대한 자료는 부족하다.

작업환경에서의 화학물질의 허용농도는 점점 낮아지는 추세에 있다. 작업장에서 사용되는 화학물질의 독성이 지속적인 동물실험 및 사람에 대한 건강영향 등으로 추가적으로 밝혀짐에 따라 화학물질의 허용농도는 낮아지고 있다. 현재까지는 피부를 통한 화학물질의 흡수가 호흡기를 통한 흡수에 비하여 흡수량이 매우 적어서 작업환경의 설정등에 큰 영향을 주지 못하였다. 그러나 최근 허용농도가 낮아지면서 피부흡수에 의한 유해성의 중요성은 점점 증대하고 있다(Fiserova, 1993). 따라서 ACGIH는 유해환경 작업노출환경에 있어서 피부흡수를 통한 유해성이 있는 물질을 “피부” 표시를 하고, 공기중 농도만으로 근로자의 노출상태를 파악하는 것은 부족하며 생물학적 모니터링도 함께 실시하여 피부흡수에 대한 예방대책을 세워야 한다고 정하고 있다(ACGIH, 1996).

2) 피부흡수 메카니즘

피부는 성질이 다른 3가지의 특징적인 층으로 구성된다. 표피는 확산장벽 기능을 하며 살아있는 세포와 죽은 세포가 공존한다. 표피에서 살아있는 세포와 죽은 세포는 각각 10-40 μ m의 두께를 가지며 진피와 피하조직은 혈류를 통하여 표피를 통과한 화학물질을 전신으로 운반한다. 진피는 단백질과 혈액세포로 구성되며 심박출량의 3.3% 혈액이 진피층에 흐른다. 피하조직은 주로 결합조직과 지방으로 구성되어 있으며 심박출량의 2.2% 혈액이 흐른다.

화학물질의 피부흡수는 ① 표피(각질)를 통과하는 피부투과와 ② 진피와 피하조직의 모세혈관을 통한 전신순환의 2가지 큰 단계를 거쳐 일어난다. 각질층은 극성 및 지용성 물질을 잘 투과시키는 장벽으로 구성되며 화학물질의 투과는 이들 장벽에서의 확산으로 일어난다. 따라서 각질은 물과 지방에 용해도가 높은 물질을 빨리 투과시킨다. 피부흡수속도를 결정하는 단계는 각질을 통한 확산단계로 이 단계는 Fick의 확산법칙을 따른다. 피부투과 속도에 영향을 주는 인자로는 각질의 두께와 조성, 피부부착물(털, 선), 동물종, 온도, 습도 등이 있다. 동물종의 차이는 특히 피부흡수속도에 영향을 주는 데, 이는 피부의 성질이 다르기 때문이다. 진피 및 피하조직을 통한 흡수는 혈류속도에 영향을 받으며 작업장의 온도 및 작업강도에 의해 흡수속도가 영향을 받는다(Robert H. Rice, 1996).

3) 작업장에서의 피부흡수

작업장에서 유기용제의 피부흡수는 증기 또는 가스상태로 흡수와 액상의 유기용제가 직접 피부에 접촉하는 2가지의 형태로 이루어진다. 증기상 유기용제의 피부흡수는 증기압에 영향을 받는다. 증기압이 높은 물질은 폐를 통한 흡수가 빠르며 따라서 피부흡수는 흡입에 비하여 무시할 정도로 작다. 그러나 증기압이 낮고 용해도가 높은 물질은 신체표면에서 용제증기가 응축되기 때문에 피부흡수 비율이 증가된다.

작업장에서 피부흡수에 영향을 주는 인자는 작업시간, 피부에서의 노출면적등이 있다. 증기상태의 물질은 전신을 통하여 흡수되며, 에어로졸, 먼지, 용액상태의 물질은 접촉면적에 따라 흡수량이 달라진다. 보호의 착용은 유기용제의 접촉면적을 줄여 피부흡수를 줄여주지만 오염된 작업복을 착용할 경우에는 작업복을 통하여 화학물질의 피부흡수가 일어날 수 있다. 작업장에서 액상 물질이 노출되는 부위는 손과 같이 신체의 일부분이다. 예를 들면 손은 전체피부의 5%정도이며 손바닥과 손가락은 1%에 해당된다.

작업장에서 유기용제는 페인트, 잉크, 접착제등으로 다량 사용된다. 페인트, 잉크, 접착제는 매년 사용량이 증가하고 있으며(Table 1), 페인트 잉크, 접착제에 사용되는 유기용제는 단일 유기용제로 사용되기도 하지만 대부분 2종 이상의 유기용제를 혼합하여 사용하고 있다. Toshi에 의하면 일본에서 사용되는 유기용제는 table 2와 같이 방향족 물질을 가장 많이 사용하고 있으며, 알콜류, 에스테르류, 케톤류를 혼합하여 사용한다(Toshi, 1984).

Table 1. 국내의 페인트, 잉크, 접착제 연간 생산량

분 야	94	95	96
페인트	639091	706196	718309
잉크	43880	52526	55385
접착제	113820	130000	-

Table 2. 도료, 잉크, 및 접착제에 사용되는 유기용제의 사용빈도 및 사용시 기준 평균 농도

화학물질의 그룹	화학물질	도 료		잉 크		접 착 제	
		사용빈 도(%)	기준 농도	사용빈 도(%)	기준 농도	사용빈 도(%)	기준 농도
방향족	Toluene	76	7220	62	11463	53	7207
	Xylene	65	2585	13	1581	9	1235
염화탄화수소	Dichloromethanol	6	21444	6	702	3	327567
알콜류	Methanol	15	17888	25	6005	12	13158
	Isopropylalcohol	18	7631	35	12799	9	34443
	1-Butanol	9	2590	-	-	2	8507
	Iosbutylalcohol	9	2820	8	1489	3	8968
에스테르류	Ethylacetate	18	19178	17	42015	9	35490
	Isopropylacetate	4	3578	2	20510	6	31565
케톤류	Acetone	4	22236	4	29868	10	106807
	Methylethylketone	24	11949	21	30960	20	44147
	MIBK	22	2678	2	1754	3	6533

2. 연구목적

피부흡수연구는 의약품 개발을 위하여 피부흡수량을 증가 또는 조절하는 물질에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔으며, 화학물질의 피부흡수 및 이를 통한 전신독성에 대한 연구는 제한적으로 이루어졌다. 그러나 산업장에서는 화학물질을 대량으로 장시간 취급하는 경우가 많으며 따라서 피부등이 화학물질에 노출될 기회는 증가하고 있다.

최근 화학물질의 작업환경 노출기준은 낮아지는 추세이며 따라서 피부를 통한 화학물질의 유해성은 상대적으로 그 중요성이 증가하고 있다. 또한 연구에 의하면 구조가 다른 유기용제를 혼합하면 피부흡수속도가 변화 또는 증가한다는 보고가 있다(유일재, 1995).

본 연구는 피부확산셀을 이용하며 여러 가지 구조의 화학물질을 혼합하여 혼합유기용제의 피부투과속도를 측정함으로써 복합유기용제 취급시 독성예측자료로 활용하고 작업환경에서 피부접촉에 의한 체내흡수량을 평가하기 위한 자료로 활용하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 실험물질

작업장에서 페인트, 잉크, 접착제에 자주 사용되는 유기용제류를 선정하였다. 실험을 위해 선정한 유기용제는 방향족 물질로 Toluene(Junsei chemical), 케톤류로 MIBK(Yakuri pure chemicals), 알콜류로 Isopropyl alcohol(Sigma), 아세테이트류에 Butyl acetate(Aldrich) 였다. 이들 물질은 모두 특급을 사용하였으며, 복합유기용제 실험시 단일물질을 1 : 1 비율로 충분히 혼합한 후 혼합용제로 실험에 사용하였다. 시험에 사용한 유기용제의 물리화학적 및 독성학적 특성은 Table 3과 같다. 이들 자료중 특히 밀도, 용해도, 증기압, 옥탄올 계수는 EPI의 물리화학적 자료 예측 프로그램에 의한 추정치를 나타낸 자료다.

Table 3. 유기용제류의 물리적 화학적 및 독성자료

시험물질	사용량 ^a (ton)	분자량	밀도 ^b	용해도 ^b	LC ₅₀ ^c	증기압 (mmHg) ^b	옥탄올 계수 ^b	TLV
Toluene	152,433	92.14	0.87	573.1	13000	12.1	2.73	50
MIBK	27,839	100.2	0.80	8888	5687	35.8	1.31	150
Isopropyl alcohol	21,330	60.10	0.78	40240	16000	106.0	0.05	400
Butyl acetate	1,660	116.16	0.88	3128	2000	33.9	1.78	50

^a 1993년도 국내사용량(한국산업안전공단, 1994)

^b EPI program 자료

^c RTECS 자료

2. 실험동물

10주령의 SPF Sprague-Dawley계통의 웅성 Rat(SD rat)를 대한실험동물센터에서 분양받아 온도 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55\pm 5\%$, 명암교대시간 12시간(조명시간 07:00 - 19:00)를 유지하는 조건에서 동물을 사육하여 12-15주령의 건강한 동물을 실험에 사용하였다.

3. 실험방법

1) In vitro 피부투과 속도 측정방법

12-15주령의 SD Rat을 실험당일 Pentobarbital(Hanlim Pharm. Co.) 50 mg/kg의 용량으로 마취시켰다. 마취된 동물은 수술용 고정틀에 고정하고 복부의 털을 제거하였다. Rat 피부를 실험에 사용하기 위하여 복부 피부의 각질층을 취한 후 피부에 부착된 지방질 및 모세혈관을 피부로부터 분리시키고 알루미늄 호일에 피부를 고르게 펴서 고정시켰다. 피부투과 시험을 실시하기 위하여 피부에 내경 18 mm인 테플론링을 순간접착제(α -cyanoacrylate)로 접착하고 무거운 납기둥(지름30mm, 높이 7mm)으로 눌러 적출된 피부를 충분히 고정시킨후 테플론 링의 외부를 따라 피부를 절단하고 figure 1에서와 같이 피부확산셀에 고정하였다.

Figure 1. In vitro 피부투과 속도 측정장치 (피부확산셀장치)

확산셀 아래부분의 피부투과흡수액은 0.9% 생리식염수를 사용하였으며, 생리식염수 15ml를 기포가 생기지 않도록 넣고 항온진탕기를 36.5℃로 조절하였다. 확산셀의 장치가 끝나면 피부상층부에 시험유기용제 500 μ l를 주입하고 즉시 마개로 상부를 밀봉하였다. 유기용제가 피부를 투과하여 흡수액인 생리식염수에 잘 분산되도록 항온진탕기를 100 rpm 수준으로 진탕하면서 경과시간별로 유기용제의 투과량을 측정하였다. 투과된 시험물질은 경과시간별로(1, 2, 3, 4시간) 생리식염수 250 μ l를 취하여 분석하였다.

2) 분석

확산셀에서 취한 생리식염수는 Head space(HP 19395A)를 이용하여 가스크로마토그래피(HP 5890 Series II Plus)에서 정량하였다.

3) 시험물질의 투과속도 계산

(1) 시험물질의 피부투과량

시험물질의 투과량은 시간별로 투과된 시험물질의 양(μ l/ml)을 측정하고 이의 농도를 시험물질의 비중(Sg)과 흡수액의 총량, 피부투과면적으로부터 다음의 식으로 구하였다.

$$\text{피부투과량}(\text{mg}/\text{cm}^2) = \text{투과된 시험물질양}(\mu\text{l}/\text{ml}) \times \text{비중}(\text{Sg}) \times 15\text{ml}/2.54 \text{ cm}^2$$

(2) 시험물질의 피부투과 속도

피부투과 속도는 피부투과 속도시험에서 1시간에서 4시간까지 측정된 시험결과를 시험물질별, 시험군별 평균과 표준편차를 구하고 시간별 시험물질의 투과량으로부터 피부투과 속도를 산출하였다.

(3) 피부투과 상수의 계산

피부투과상수는 아래의 Fick 법칙을 이용하여 계산하였다.

$$J = K_p * C$$

J : Penetration rate of solute

K_p : Permeability constant

C : Concentration of solute

(4) 상대투과 비율

상대투과 비율은 복합유기용제의 투과상수를 단일용제의 투과상수로 나누어 계산하였다.

III. 실험결과

1. 단일 유기용제의 피부투과 속도

각종 혼합 유기용제의 피부투과속도 변화를 측정하기 선정된 단일유기용제 Toluene, Butyl acetate, MIBK, Isopropyl alcohol의 피부투과 속도를 측정하였다. Table 4의 실험결과로부터 피부흡수속도를 측정한 결과 Toluene의 피부투과 속도는 $0.225 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 이었고, Butyl acetate는 $0.845 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, MIBK는 $0.231 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, Isopropyl alcohol은 $0.301 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 이었다. Figure 2에서 유기용제의 피부투과량을 시간대 투과량(mg/cm^2)의 그래프로 나타내었다.

Table 4. 단일 유기용제의 피부투과 량(단위: mg/cm^2)

시험물질	시료	투과시간(hr)			
		1	2	3	4
Toluene	1	0.251	0.525	2.336	1.280
	2	0.184	0.314	0.687	0.885
	3	0.174	0.330	0.804	1.007
	Average±SD	0.203±0.034	0.390±0.096	0.842±0.145	1.057±0.165
Butyl acetate	1	0.457	0.915	1.742	2.368
	2	0.641	1.057	1.941	2.664
	3	0.495	1.071	1.889	2.720
	4	0.682	1.297	2.049	2.797
	Average±SD	0.569±0.095	1.085±0.137	1.905±0.111	2.637±0.162
MIBK	1	0.064	0.198	0.385	0.753
	2	0.030	0.251	0.410	0.615
	3	0.042	0.216	0.267	0.943
	Average±SD	0.045±0.014	0.222±0.022	0.354±0.062	0.770±0.134
Isopropyl alcohol	1	0.251	0.525	1.336	1.280
	2	0.184	0.314	0.687	0.885
	3	0.174	0.330	0.804	1.007
	Average±SD	0.203±0.034	0.390±0.145	0.842±0.145	1.057±0.165

2. 복합유기용제의 피부투과 속도

1) Toluene 및 Toluene 혼합용제의 피부투과 속도

Toluene 및 Toluene 혼합용제의 피부투과량을 Figure 3에 시간대 투과량 그래프로 나타내었고, 피부투과속도는 Table 4에 나타내었다. 그 결과 Toluene 단독으로 피부에 투과시켰을 때 피부투과속도는 $0.225 \text{ cm/cm}^2/\text{hr}$ 였으며 투과상수는 $0.259 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였다. Toluene을 Isopropyl alcohol, MIBK, Butyl acetate와 각각 1 : 1로 혼합하여 피부 투과속도를 측정한 결과 피부투과속도는 각각 0.338, 0.347, 0.117 $\text{mg/cm}^2/\text{hr}$ 이었고 투과상수는 각각 0.269×10^{-3} , 0.798×10^{-3} , $0.777 \times 10^{-3} \text{ cm/h}$ 였다. 이상의 결과 Toluene은 단일물질에 비하여 Isopropyl alcohol과 혼합시는 상대투과속도의 변화가 없었으나 MIBK, Butyl acetate와 혼합시는 피부투과상수가 약 3배씩 증가하였다.

Table 4. Toluene의 피부흡수속도에 대한 혼합 유기용제의 영향

유기용제	피부투과속도 ($\text{mg/cm}^2/\text{hour}$)	투과상수(Kp) ($\text{cm}/\text{hour} \times 10^{-3}$)	상대투과 비율
Toluene	0.225	0.259	1.00
Isopropyl alcohol	0.117	0.269	1.04
MIBK	0.347	0.798	3.08
Butyl acetate	0.338	0.777	3.00

2) Butyl acetate 및 Butyl acetate 혼합물의 피부투과 속도

Butyl acetate 및 Butyl acetate 혼합용제의 피부투과량을 Figure 4에 시간대 투과량 그래프로 나타내었고, 피부투과속도는 Table 5에 나타내었다. 그 결과 Butyl acetate의 피부투과 속도는 $0.845 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 였으며 투과상수는 $0.960 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였다. Isopropyl alcohol과 1 : 1 혼합시 Butyl acetate의 투과상수는 $2.98 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 이었고 MIBK 및 Toluene과 1 : 1 혼합시 피부투과상수는 각각 1.03×10^{-3} , $0.82 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였다. Butyl acetate은 단일 성분에 비하여 Isopropyl alcohol과 혼합시 상대투과비율은 3.1로 나타났다.

Table 5. Butyl acetate의 피부흡수속도에 대한 혼합 유기용제의 영향

유기용제	투과된 양 ($\text{mg/cm}^2/\text{hr}$)	투과상수(Kp) ($\text{cm}/\text{hour} \times 10^{-3}$)	상대투과 비율
Butyl acetate	0.845	0.96	1.00
Isopropyl alcohol	1.313	2.98	3.10
MIBK	0.451	1.03	1.07
Toluene	0.361	0.82	0.85

3) MIBK 및 MIBK혼합물의 피부투과 속도

MIBK 및 MIBK 혼합용제의 피부투과량을 Figure 5에 시간대 투과량 그래프로 나타내었고, 피부투과속도는 Table 6에 나타내었다. 그 결과 MIBK의 피부투과 속도는 $0.231 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 였고 투과상수는 $0.289 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였다. Isopropyl alcohol과 혼합시 투과상수는 $1.54 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 로 증가하였고, Butyl acetate와 혼합시는 $6.68 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$, Toluene과 혼합시는 $0.755 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 로 각각 증가하였다. 상대투과비율을 계산한 결과 MIBK는 Isopropyl alcohol과 혼합시는 5.3 Butyl acetate와 혼합시는 23.1, Toluene과 혼합시는 2.6로 피부투과비율이 나타났다.

Table 6 MIBK의 피부투과속도에 대한 혼합유기용제의 영향

유기용제	피부투과속도 ($\text{mg/cm}^2/\text{hour}$)	투과상수(K_p) ($\text{cm}/\text{hour} \times 10^{-3}$)	상대투과 비율
MIBK	0.231	0.29	1.00
Isopropyl alcohol	0.616	1.54	5.33
Butyl acetate	0.267	6.68	23.11
Toluene	0.302	0.76	2.61

4) Isopropyl alcohol 및 Isopropyl alcohol혼합물의 피부투과 속도

Isopropyl alcohol 및 Isopropyl alcohol 혼합용제의 피부투과량을 Figure 6에 시간대 투과량 그래프로 나타내었고, 피부투과속도는 Table 7에 나타내었다. 그 결과 Isopropyl alcohol의 피부투과 속도는 $0.301 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 였으며 투과상수는 $0.386 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였다. MIBK, Butyl acetate, Toluene과 각각 1 : 1 혼합시 Isopropyl alcohol의 투과속도는 각각 18.782, 13.262, 3.424 $\text{mg/cm}^2/\text{hr}$ 였고 투과상수는 각각 8.75×10^{-3} , 34.0×10^{-3} , $48.2 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였다. 혼합유기용제의 상대 피부투과비율을 구한 결과 MIBK과 혼합시는 22.7, Butyl acetate과 혼합시는 88.0, Toluene과 혼합시는 124.9로 나타났다.

Table 7 Isopropyl alcohol의 피부투과속도에 대한 혼합유기용제의 영향

유기용제	피부투과속도 ($\text{mg/cm}^2/\text{hour}$)	투과상수(K_p) ($\text{cm}/\text{hour} \times 10^{-3}$)	상대투과 비율
Isopropyl alcohol	0.301	0.39	1.00
MIBK	3.414	8.75	22.67
Butyl acetate	13.262	34.0	88.02
Toluene	18.782	48.2	124.87

IV. 고 찰

작업장에서는 사용되는 유기용제는 주로 혼합되어 사용되고 있다. 조선업에서 자주 사용되는 페인트에 함유된 유기용제는 Toluene, Xylene, MEK, MIBK, Ethyl acetate, Isopropyl alcohol 순으로 혼합되어 사용되고 있으며, 희석제의 경우에도 Toluene, Ethyl acetate, Xylene, Ethyl benzene, Ethanol, Isobutyl alcohol 순으로 주로 혼합되어 사용되고 있다.

본 연구는 이러한 유기용제류의 혼합이 피부흡수속도에 미치는 영향을 확인하여 피부를 통한 화학물질의 체내 흡수평가에 있어서 유기용제의 혼합이 흡수에 미치는 영향을 평가하고 이들 유기용제가 피부에 직접 접촉시 일어나는 흡수량을 수량화하여 독성평가 기준을 제시하고자 하였다.

페인트, 세정제 등에 사용되는 유기용제류의 체내흡수는 대부분 흡입에 의해 이루어진다고 알려져 있다. 그러나 최근 유기용제의 혼합에 따른 피부흡수속도 증가가 보고되었으며 또한 작업환경 유해물질 허용기준이 낮아지는 추세로 피부를 통한 유기용제의 독성에 대한 중요성이 높아지게 되었다.

화학물질의 피부흡수 속도를 측정하는 방법은 피부를 적출하여 적출한 피부에서 피부투과도를 측정하는 *in vitro* 실험방법과 동물의 피부에 화학물질을 직접 접촉시켜 전신에서의 물질흡수량을 측정하는 *in vivo* 실험방법이 있다. 현재까지 연구에 의하면 사람 피부와 가장 유사한 피부구조를 가지고 있는 동물은 돼지이며, Hairless mouse 등이 사람의 피부와 구조가 유사하다고 알려져 있다. 그러나 Table 8에서 보는 바와 같이 피부흡수속도는 측정하는 방법 또는 연구자에 따라 피부흡수속도가 크게 차이가 나며, 따라서 피부흡수속도를 측정하는 방법은 아직 표준화되어 있지는 못한 실정이다.

본 연구에서는 혼합유기용제의 피부투과속도를 측정하기 위하여 SD rat를 이용하여 *in vitro*에서 단일물질의 피부투과속도를 측정한 결과 Toluene이 $0.225 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, Butyl acetate가 $0.845 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, MIBK가 $0.231 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, Isopropyl alcohol이 $0.301 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 였다. 이 수치는 김현영의 연구결과와는 2-3 배정도 피부흡수속도가 느리게 측정되었다(김현영, 1996). 이는 실험에 사용한 동물 및 측정시간의 차이에서 오는 결과로 판단된다.

Table 8. Percutaneous absorption of liquid solvents in vivo

Substance	Skin absorption rate (mg/hr/cm ²)	Species	Reference
Benzene	0.4	Human	Hanke, 1961
Benzene	0.24	Human	Maibach et al., 1981
Benzene	0.229	Mouse	Tsuruta, 1986
Toluene	14-23	Human	Dutkiewicz et al., 1967
Toluene	0.0442	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, 1979
m-Xylene	0.0182	Mouse	Tsuruta, 1986
MIBK	0.248-0.480	Human	Divincenzo et al., 1978
MIBK	1.39	Dog	Divincenzo et al., 1978
2-Butoxyethanol	1.21	Rat	Johanson et al 1988
2-Butoxyethanol	0.369-3.28	Guinea pig	Johanson et al 1986
2-Butoxyethanol	0.05-0.678	Human	Johanson et al 1988

실험동물의 피부에 직접 유기용제를 접촉시켜 체내에 흡수된 유기용제를 직접 정량하는 in vivo 실험방법이 현재까지 사람에서 피부흡수속도를 예측하는 가장 좋은 방법으로 알려져 있다. In vivo 실험방법은 Figure 8과 같이 유기용제를 피부에 직접 접촉시켜 흡수시키며, 흡수된 양은 전신조직을 액체질소에서 분해하여 조직속에 흡수된 유기용제의 양을 분석한다.

Figure 8. in vivo 피부흡수실험 방법

이 실험방법으로 흡수속도를 측정하기 위해서는 많은 동물을 사용하여 복잡한 실험과정을 여러번 거쳐야 하기 때문에 in vitro 실험에서 구한 피부투과속도를 in vivo에서의 피부흡수속도를 예측하는 연구가 이루어졌다(Franz, 1975; Tsuruta, 1977). Tsuruta는 Chlorinated solvent를 이용한 실험에서 in vitro에서 구한 피부투과속도를 in vivo에서의 피부흡수속도로 예측하는 연구를 하였다 (Tsuruta, 1977). Tsuruta의 연구에 의하면 in vitro에서의 피부투과속도와 in vivo에서의 피부흡수속도는 아래와 같이 상관관계를 이룬다.

$\log Y = 0.510 \log X + 1.49 \quad r = 0.987$ <p>Y = in vivo에서의 피부흡수 속도(nmole/min/cm²)</p> <p>X = in vitro에서의 피부투과 속도(nmole/min/cm²)</p>	--- ①
---	-------

Table 9는 in vitro 피부투과속도를 Tsuruta의 환산식에 의해 in vivo에서의 피부흡수속도로 환산한 결과이다. 환산된 단일 유기용제의 피부흡수속도는 Toluene이 1.131 mg/cm²/hr, MIBK가 1.194 mg/cm²/hr로 Table 8에서 나타낸 기존 피부흡수속도와 유사한 결과를 나타냄을 알 수 있다.

Table 9 Dermal absorption rate calculated by Tsuruta method

Main solvent	Additional solvent	Penetration rate (mg/cm ² /hr)	Penetration rate (nmol/cm ² /min)	Absorption rate (nmol/cm ² /min)	Absorption rate (mg/cm ² /hr)
Toluene	Toluene	0.225	40.70	204.59	1.131
	Isopropyl alcohol	0.117	21.16	146.56	0.810
	MIBK	0.347	62.77	255.18	1.411
	Butyl acetate	0.338	61.14	251.78	1.392
B u t y l acetate	Butyl acetate	0.845	121.24	356.99	2.488
	Isopropyl alcohol	1.313	188.39	446.97	3.255
	MIBK	0.451	64.71	259.18	1.806
	Toluene	0.361	51.80	231.37	16.13
MIBK	MIBK	0.231	38.42	198.67	1.194
	Isopropyl alcohol	0.616	102.46	327.63	1.970
	Butyl acetate	0.267	44.41	213.90	1.286
	Toluene	0.302	50.23	227.77	1.369
Isopropyl alcohol	Isopropyl alcohol	0.301	83.47	295.11	1.774
	MIBK	3.414	946.76	1018.32	6.122
	Butyl acetate	13.262	3677.76	2034.45	12.231
	Toluene	18.782	5208.54	2429.55	14.606

작업장에서 사용하는 유기용제류의 피부를 통한 흡수량과 호흡에 의해 흡수되는 양을 비교하면 작업장에서 유기용제류의 피부흡수를 통한 독성을 예측하는 데 유용하다. 작업장에서 피부에 의해 흡수된 양과 호흡에 의해 흡입된 양을 비교하는 연구는 Stewart, Tsuruta등에 의해 연구되어 졌다(Stewart, 1964; Tsuruta, 1975). Tsuruta는 작업장에서 피부로 흡수된 양을 호흡에 의해 흡수된 양과 비교하기 위하여 다음과 같이 가정하였다.

- 1) 피부흡수는 모든 피부에 대하여 일정하게 일어난다.
- 2) 사람에 있어서 양손의 면적은 800 cm²이다.
- 3) 안정상태에서의 사람의 호흡량은 300 l/hr이며, 경작업시에는 1000 l/hr 이다.
- 4) 폐에서는 50%의 비율로 흡수가 일어난다.

위의 가정에 의해 유기용제가 사람의 양손에 직접 접촉하게 되면 피부를 통해 흡수된 양은 아래의 공식 ②, ③과 같이 일어난다.

공식 2 : 양손에 유기용제가 접촉시 1시간 동안 피부를 통한 흡수량

$$\text{Amount of penetration(mg/hr)} = 800(\text{cm}^2) \times \text{penetration rate(mg/cm}^2/\text{hr)} \quad \text{--- ②}$$

공식 3 : 양손에 유기용제가 접촉시 1분간 피부를 통한 흡수량

$$\text{Amount of penetration(mg/min)} = 800(\text{cm}^2) \times \text{penetration rate(mg/cm}^2/\text{hr)} \times 1/60(\text{hr/min)} \quad \text{--- ③}$$

또한 위의 공식에 의해 계산된 피부흡수량과 동일한 양이 호흡을 통해 흡수되기 위한 유기용제의 기중 농도는 다음의 식 ④, ⑤에 의해 구할 수 있다.

공식 4 : 안정시 피부흡수량과 동일한 양이 호흡으로 흡수되기 위한 기중농도

$$\text{Equivalent vapor}^1 = \frac{\text{Amount of penetrated organic solvents (mg/hr)} \times 1000}{300 \text{ l/hr(respiratory volume)} \times 0.5(\text{Retention of inhalation}) \times \text{MW}/24.45} \quad \text{--- ④}$$

공식 5 : 경작업시 피부흡수량과 동일한 양이 호흡으로 흡수되기 위한 기중농도

$$\text{Equivalent vapor}^2 = \frac{\text{Amount of penetrated organic solvents (mg/hr) x 1000}}{1000 \text{ l/hr(respiratory volume)} \times 0.5(\text{Retention of inhalation}) \times \text{MW}/24.45} \quad \text{--- ⑤}$$

Table 10은 양손에 유기용제가 직접접촉시 어느정도의 농도에 노출되었는지를 예측한 결과이다. Table 10에 나타난 결과에 의하면 toluene의 작업환경 허용기준은 50 ppm 이지만 Toluene 이 직접 양손에 접촉되면 안정시 1600.6 ppm, 경작업 시에는 480.2 ppm에 노출된 것과 같은 효과가 나타난다.

Table 10. Estimated volume of mixed organic solvents retained in the body from results of immersion of both hands and concentration of the same solvents for equivalent vapor exposure

Main solvent	Additional solvent	Absorption rate (mg/cm ² /hr)	Retained amount (mg/hr)	Concentration of equivalent vapor (ppm)
Toluene	Toluene	1.131	904.8	1600.6
	Isopropyl alcohol	0.810	648.0	1146.3
	MIBK	1.411	1128.8	1996.9
	Butyl acetate	1.392	1113.6	1970.0
Butyl acetate	Butyl acetate	2.488	1990.4	2793.0
	Isopropyl alcohol	3.255	2604.0	3654.0
	MIBK	1.806	1444.8	2027.4
	Toluene	1.613	1290.4	1810.7
MIBK	MIBK	1.194	955.2	1340.4
	Isopropyl alcohol	1.970	1576.0	2211.5
	Butyl acetate	1.286	1028.8	1443.7
	Toluene	1.369	1095.2	1536.8
Isopropyl alcohol	Isopropyl alcohol	1.774	1419.2	1991.5
	MIBK	6.122	4897.6	6872.5
	Butyl acetate	12.231	9784.8	13730.4
	Toluene	14.606	11684.8	16396.5

Toluene이 MIBK, Butyl acetate와 혼합용액에 노출된 경우에는 안정시 각각 1996.9 ppm, 1970.0 ppm, 경작업시 599.10 ppm, 591.0 ppm에 노출된 것과 같은 효과가 나타났으며 이는 전부 STEL치보다는 높은 수치였다. Isopropyl alcohol은 혼합에 의해 피부흡수속도가 가장 크게 증가한 유기용제로 Isopropyl alcohol의 경우에는 단독 접촉시 안정시에는 1991.5 ppm, 경작업시에는 597.5 ppm에 노출된 효과가 나타났으나, MIBK와 혼합시는 안정상태에서는 6872.5 ppm, 경작업시는 2061.8 ppm에 노출된 효과가 나타났으며, Butyl acetate와 혼합시 안정상태에서 13730.4 ppm, 경작업시에는 4119.1ppm에 노출된 효과가 나타났다. Toluene과 혼합시에는 안정상태에서 16396.5 ppm, 경작업시에는 4919.0 ppm에 노출된 효과가 나타났다.

작업환경에서는 유기용제 취급시 보호장갑을 착용하기 때문에 양손이 전부 직접적으로 유기용제에 노출되는 경우는 거의 없으며, 또한 양손이 유기용제에 직접적으로 노출되어도 손을 씻는다든지 하여 1시간 이상 장시간 유기용제에 노출된 상태로 있지는 않다. 작업장에서 유기용제가 양손에 직접 접촉되어 손을 씻는데 까지 걸리는 시간이 1분이라고 가정하여 1분간 유기용제에 노출되는 양을 안정상태 또는 경작업시 8시간 동안 흡입을 통하여 흡수된 양으로 환산하면 유기용제의 피부흡수를 통한 전신독성을 예측하는 유용한 자료가 될 수 있다. 공식 6, 7은 1분간 피부를 통해 흡수된 양을 작업환경에서 8시간 흡입된 양으로 환산할 경우의 계산 방법이다.

공식 6 : 안정상태에서 1분간 피부로 흡수된 양과 동일한 양이 흡수되기 위한 8시간동안의 기중농도

$$\text{Equivalent vapor}^3 = \frac{\text{Amount of penetrated organic solvents (mg/min)} \times 1000}{300 \text{ l/hr(respiratory volume)} \times 0.5(\text{Retention of inhalation}) \times \text{MW}/24.45 \times 8 \text{ hr}} \quad \text{--- ⑥}$$

공식 7 : 경작업시 1분간 피부로 흡수된 양과 동일한 양이 흡수되기 8시간 동안의 기중농도

$$\text{Equivalent vapor}^4 = \frac{\text{Amount of penetrated organic solvents (mg/min)} \times 1000}{1000 \text{ l/hr(respiratory volume)} \times 0.5(\text{Retention of inhalation}) \times \text{MW}/24.45 \times 8 \text{ hr}} \quad \text{--- ⑦}$$

Table 11은 공식 6과 7을 이용하여 1분간 양손이 유기용제에 직접 노출될 경우 안정시 또는 경작업시 8시간 동안 노출되는 기중 농도를 나타낸 것이다. 표에서 보는 바와 같이 경작업시에는 안정상태에 비하여 3.3배의 화학물질이 더 흡입됨을 알 수 있다. 근로자의 작업이 증가하면 피부를 통한 혈류가 증가하기 때문에 피부를 통한 흡수도 증가하지만 피부흡수에 있어서는 피부흡수의 속도를 결정하는 단계는 표피를 통과하는 단계로 작업량의 증가에 따른 흡수증가가 크지 않다. Table 11의 결과에 따르면 경작업시를 기준으로 볼 때 양손에 1분간 노출시 Toluene은 1 ppm에 노출되어 8시간 작업한 효과를 가진다. Toluene의 작업환경 허용기준은 50 ppm으로 Toluene이 양손에 1분간 손에 노출될 경우에는 허용농도의 50분의 1에 해당하는 양이 피부를 통해 흡수됨을 알 수 있다. 만일 10분간 노

Table 11. 유기용제가 양손에 접촉하여 1분간 흡수된 양과 동일한 양이 8시간 동안 흡입되기 위한 기중농도

Main solvent	Additional solvent	Amount of absorbed (mg/min)	Equivalent vapor (lasting state) (ppm)	Equivalent vapor (weak job) (ppm)
Toluene	Toluene	15.08	3.33	1.00
	Isopropyl alcohol	10.80	2.39	0.72
	MIBK	18.81	4.16	1.26
	Butyl acetate	18.56	4.10	1.24
Butyl acetate	Butyl acetate	33.17	5.82	1.75
	Isopropyl alcohol	43.40	7.61	2.28
	MIBK	24.08	4.22	1.27
	Toluene	21.51	3.77	1.13
MIBK	MIBK	15.92	3.24	0.97
	Isopropyl alcohol	26.27	5.34	1.60
	Butyl acetate	17.15	3.49	1.05
	Toluene	18.25	3.71	1.11
Isopropyl alcohol	Isopropyl alcohol	23.65	8.02	2.41
	MIBK	81.63	27.67	8.30
	Butyl acetate	163.08	55.29	16.59
	Toluene	194.75	66.02	19.81

출되었다면 10 ppm의 흡수효과를 나타내며 따라서 작업장에서 Toluene의 농도가 40 ppm이면 허용농도를 초과한 독성 효과가 나타난다. Toluene이 Isopropyl alcohol, MIBK, Butyl acetate와 혼합하여 사용할 때에는 양손에 1분 노출시 각각 0.72 ppm, 1.26 ppm, 1.24 ppm의 Toluene에 노출된 효과를 가지게 된다. 또한 Isopropyl alcohol, MIBK, Butyl acetate도 각각 19.81 ppm, 1.11 ppm, 1.13 ppm의 흡수 효과가 나타나기 때문에 혼합유기용제를 사용할 때에는 1분만 노출되어도 허용농도의 5% 이상 흡수된 효과가 나타나며, 10분이상 노출시에는 피부를 통하여 흡수되는 양이 허용농도의 50% 이상 효과를 나타나게 됨을 알 수 있다.

본 연구에서 피부흡수속도가 가장 증가한 물질은 Isopropyl alcohol이다. Isopropyl alcohol은 그 자체로는 피부흡수가 양손으로 흡수된 양이 분당 23.65 mg으로 경작업을 기준으로 계산하면 작업환경에서 2.41 ppm의 흡수가 나타나는 효과가 나타난다. 이농도는 Isopropyl alcohol의 허용농도인 400 ppm의 0.6%로 무시할 수 있는 양이지만 MIBK, Butyl acetate, Toluene과 혼합시는 각각 8.30 ppm, 16.59 ppm, 19.81 ppm의 효과를 나타낸다. 즉 Toluene과 1 : 1 혼합시 Isopropyl alcohol은 1분간 허용농도의 5%에 해당하는 양이 피부를 통하여 흡수되게 된다. 따라서 Isopropyl alcohol은 단독사용시는 피부를 통하여 흡수된 양은 무시할 정도로 적으나 다른 유기용제와 혼합하여 사용할 경우에는 피부를 통해 흡수되는 양이 독성을 일으킬 가능성이 있음을 알 수 있다.

ACGIH의 허용농도에 의하면 Toluene은 "skin" 표시가 되어 있으며 Isopropyl alcohol등 다른 유기용제에는 "skin" 표시가 되어있지 않다. 본 연구에 의하면 호흡을 통한 흡수의 경우 작업강도가 증가함에 따라 유기용제의 흡입량은 증가하며, 피부를 통한 흡수의 경우에는 유기용제의 혼합에 의해 피부흡수량이 증가함을 알 수 있었다. 따라서 작업장에서 유기용제의 흡수량은 작업환경농도 측정만으로는 부족하며 작업자에게 흡수된 양을 직접 접촉하는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다. 또한 허용농도가 낮은 물질의 경우 피부를 통한 흡수가 상대적으로 더욱 중요함을 알 수 있었다. 김현영의 연구에 의하면 2-bromopropane의 피부투과 속도는 $4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 이다. 투과속도를 피부흡수속도로 환산하면 $5.77 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 에 해당되며 따라서 2-bromopropane이 양손에 직접 노출되면 1835.3 ppm에 노출된 효과가 나타나며, 1분간 노출시 흡수된 양을 경작업시 8시간동안 흡수될 수 있는 양으로 계산하면 3.82 ppm으로 나타난다. 현재 2-bromopropane은 허용농도가 5 ppm 미만으로 설정되도록 하는 논의가 이루어지고 있다. 따라서 본 연구에 의하면 2-bromopropane은 피부를 통해 흡수되어 전신독성을 일으킬 가능성이 매우 큰 물질이며 2-bromopropane의 취급시 특히 피부노출을 방지

하여야한다.

본 연구의 또 다른 목적은 구조가 다른 유기용제의 혼합시 피부흡수에 미치는 영향을 구조와 피부흡수속도와 비교하고자 하였다. 본 연구에 사용한 유기용제인 Toluene, Butyl acetate, MIBK, Isopropyl alcohol의 옥탄올 계수는 각각 2.73, 1.78, 1.31, 0.05로 Toluene이 비극성이 가장 크며, Isopropyl alcohol의 극성이 가장 컸다. 본 연구에서는 물질의 극성에 따른 피부투과속도의 상관성을 확인할 수 없었으나, 극성물질인 Isopropyl alcohol의 피부투과속도에 미치는 영향은 비극성이 큰 Toluene이 가장 크고, MIBK가 가장 적었다.

이상의 결과 작업장에서 사용하는 유기용제류는 혼합에 의해 피부흡수속도가 증가할 가능성이 높으며, 따라서 작업장에서 유기용제를 취급시 피부를 통한 흡수가 건강장해에 영향을 줄 수 있다. 또한 물질의 혼합에 따라, 다른 물질의 흡수에 영향을 주는 물질, 또는 다른 물질에 의해 피부흡수속도가 잘 증가하는 물질을 연구하여 작업장에서 유기용제에 의한 건강장해 예방에 도움이 되도록 계속 연구가 이루어 져야한다.

V. 결 론

SD rat를 이용한 복합유기용제의 피부투과 속도를 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 단일 물질의 피부투과속도를 측정한 결과 Toluene이 $0.225 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, Butyl acetate가 $0.845 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, MIBK가 $0.237 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, Isopropyl alcohol이 $0.301 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 였다.
2. 복합유기용제의 피부투과 속도를 측정하기 위하여 각 유기용제의 혼합비율을 용량비 1 : 1로 하여 실험한 결과, Toluene은 단일물질상태에서 피부투과상수가 $0.259 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 이였으며, Isopropyl alcohol, MIBK, Butyl acetate와 1 : 1로 혼합시 피부투과상수가 각각 1.04, 3.08, 3배 증가하였다.
3. Butyl acetate는 피부투과상수가 $0.960 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였으며 isopropyl alcohol, MIBK, toluene과 1 : 1혼합시 피부투과상수는 각각 3.14, 1.07, 0.85배 였다.
4. MIBK의 피부투과 상수는 $0.289 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 이였으며 Isopropyl alcohol, Butyl acetate, Toluene과 1 : 1 혼합시 피부투과 상수는 각각 5.31, 23.03, 2.97배 증가하였다.
5. Isopropyl alcohol의 피부투과상수는 $0.386 \times 10^{-3} \text{ cm/hr}$ 였으며 MIBK, Butyl acetate, Toluene과 1:1 혼합시는 각각 22.4, 87.2, 125.6배 증가하였다.
6. 단일물질 및 복합유기용제의 피부투과속도를 피부흡수속도로 환산한 후 양손을 통하여 1분간 흡수된 양을 계산하여 경작업시 8시간 동안 동일한 양이 흡입으로 될 수 있는 양으로 계산한 결과 Toluene이 피부로 1분간 흡수된 양은 경작업환경에서 1 ppm으로 8시간 흡입된 양에 해당하였으며, Isopropyl alcohol, MIBK, Butyl acetate와 용량비 1 : 1 혼합시에는 각각 0.72 ppm, 1.26 ppm, 1.34 ppm에 해당하였다. 혼합에 의해 피부흡수가 가장 크게 증가한 물질인 Isopropyl alcohol은 단독접촉시는 1분간 양손으로 흡수된 양이 작업환경에서 2.41 ppm으로 8시간 흡수된 양과 동일하였으나 MIBK, Butyl acetate,

Toluene과 혼합시는 각각 8.30 ppm, 16.59 ppm, 19.81 ppm에 해당하는 양이 흡수되었다.

이상의 결과 유기용제를 혼합하면 피부흡수속도가 증가할 가능성은 크며 피부를 통한 전신독성의 가능성이 증가하게 됨을 알 수 있었다.

VI. 참고문헌

ACGIH 1996, Threshold Limit Value for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Brown H. S. 1984, *Am. J. Public. Health.* 74:479

EPIwin v 2.2, SRC-EPI from microsoft windows, copyright (C) william Meylan, 1994- 1996.

Fiserova Bergerova V. 1990, Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.*, 17:617-635

Fiserova Bergerova V. 1993, Relevance of occupational skin exposure. *Ann. Occup. Hyg.*, 37:673-85

Franz T. J. 1975, *J. Invest. Dermatol.*, 64:190

Loftsson T. 1995, Fatty acids from cod-liver oil as skin penetration enhancers *Pharmazie.*, 50:188-190

Mattie DR 1994, Significance of the dermal route of exposure to risk assessment *Risk. Anal.*, 14:277-284

Robert H. Rice and David E. Cohen 1996, Toxic response of the skin. *Toxicology(The basic science of poison)*, fifth edition 529-546

Stewart R. D. 1964, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 25:439

Toshi Inoue 1984, A Nationwide survey on the use of organic solvents in Japan. *Japn. J. Ind. Health.*, 26:518-538

Tsuruta Hiroshi 1975, Percutaneous absorption of organic solvents. *Industrial Health*, 13:227-236

Tsuruta Hiroshi, 1977, Percutaneous absorption of organic solvents. *Industrial Health*, 15:131-139

Tsuruta H, 1984, A procedure for determining volatile solvents in mouse whole body. *Industrial Health*, 22; 219-222

Tsuruta 1986, *Toxicol. Letter*, 31:222

Tsuruta H. 1987, A method for calculation the skin absorption rate from the amount retained in the whole body of skin-absorbed toluene in mice. *Industrial Health*, 25:215-220

Tsuruta H. 1989, Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice in vivo. *Industrial Health*, 27:37-47

Tsuruta Hiroshi 1996, Skin absorption of solvent mixtures. *Industrial Health*, 34:369-378

Wieczorek 1985, Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapors in humans under experimental conditions. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 57:71-75

Yamashita F. 1993, Analysis of skin penetration enhancement based on a two-layer skin diffusion model with polar and nonpolar routes in the stratum corneum: dose-dependent effect of 1-geranylazacycloheptan-2-one on drugs with different lipophilicities. *Biol. Pharm. Bull*, 16:690-697

Yamashita F. 1994, In vivo and in vitro analysis of skin penetration enhancement based on a two-layer diffusion model with polar and nonpolar routes in the stratum corneum *Pharm. Res.*, 11:185-91

93 재조업체 작업환경 실태조사 1994, 한국산업안전공단

김 현영 1996, 유기용제의 피부흡수 속도 연구, 산업보건연구원

유 일재 1995, 유기용제의 피부흡수 연구, 산업보건연구원

부록 1. 유기용제의 피부투과 속도 실험 자료

1. Isopropyl alcohol의 피부투과 속도

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.251	0.525	1.336	1.280
2	0.184	0.314	0.687	0.885
3	0.174	0.330	0.804	1.007
평균	0.203	0.390	0.842	1.057
표준편차	0.034	0.096	0.145	0.165

2. Isopropyl alcohol의 피부투과 속도 (Toluene과 1:1 혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	1.516	20.152	29.110	51.671
2	1.112	19.877	36.737	68.025
3	1.209	22.681	40.847	57.235
평균	1.279	20.903	35.565	58.997
표준편차	0.172	1.262	4.863	6.789

3. Isopropyl alcohol의 피부투과 속도 (Methyl isobutylketone과 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.276	2.311	5.150	9.649
2	0.432	2.503	6.589	14.331
3	0.306	2.780	4.983	8.133
평균	0.338	2.531	5.574	10.704
표준편차	0.068	0.192	0.721	2.638

4. Isopropyl alcohol의 피부투과 속도(Butyl acetate와 1:1혼합시)

시간 시료	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.485	5.285	21.804	38.271
2	0.664	5.398	18.224	47.149
3	0.537	4.925	15.826	35.098
평균	0.562	5.203	18.993	40.173
표준편차	0.075	0.202	2.054	5.100

5. MIBK의 피부투과 속도

시간 시료	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.064	0.198	0.385	0.753
2	0.030	0.251	0.410	0.615
3	0.042	0.216	0.267	0.943
평균	0.045	0.222	0.354	0.770
표준편차	0.014	0.022	0.062	0.134

6. MIBK의 피부투과 속도 (Toluene과 1:1혼합시)

시간 시료	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.381	0.980	1.024	1.989
2	0.477	1.008	1.806	2.922
3	0.308	0.911	1.215	2.031
평균	0.389	0.966	1.348	2.314
표준편차	0.069	0.041	0.333	0.430

7. MIBK의 피부투과 속도 (Isopropyl alcohol과 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.181	0.447	0.732	1.007
2	0.130	0.382	0.428	1.092
3	0.074	0.248	0.476	0.710
4	0.033	0.295	0.567	0.889
평균	0.105	0.343	0.551	0.925
표준편차	0.056	0.077	0.116	0.143

8. MIBK의 피부투과 속도(Butyl acetata와 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.360	0.825	1.020	1.279
2	0.388	0.506	0.991	1.352
3	0.287	0.569	0.973	1.097
3	0.358	0.974	1.143	1.274
평균	0.348	0.719	1.032	1.251
표준편차	0.037	0.190	0.066	0.094

9. Toluene의 피부투과 속도

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.064	0.203	0.442	0.710
2	0.164	0.347	0.605	0.829
3	0.105	0.312	0.520	0.705
3	0.114	0.316	0.585	0.875
평균	0.112	0.295	0.538	0.780
표준편차	0.036	0.055	0.064	0.074

10. Toluene의 피부투과 속도 (Isopropyl alcohol과 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.034	0.162	0.247	0.402
2	0.030	0.157	0.219	0.411
3	0.147	0.266	0.350	0.438
평균	0.200	0.345	0.467	0.598
표준편차	0.103	0.233	0.321	0.462
	0.073	0.078	0.096	0.079

11. Toluene의 피부투과 속도 (MIBK와 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.121	0.329	0.697	1.280
2	0.051	0.240	0.496	0.875
3	0.094	0.335	0.707	1.400
평균	0.030	0.261	0.486	0.958
표준편차	0.074	0.291	0.597	1.128
	0.036	0.041	0.106	0.218

12. Toluene의 피부투과 속도 (Butyl acetate와 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.287	0.613	1.053	1.494
2	0.212	0.527	0.824	1.111
3	0.181	0.517	0.792	1.160
평균	0.204	0.511	0.855	1.177
표준편차	0.221	0.542	0.881	1.236
	0.040	0.041	0.102	0.151

13. Butyl acetate의 피부투과 속도

시료	시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1		0.457	0.915	1.742	2.368
2		0.641	1.057	1.941	2.664
3		0.495	1.071	1.889	2.720
	평균	0.682	1.297	2.049	2.797
	표준편차	0.569	1.085	1.905	2.637
		0.095	0.137	0.111	0.162

14. Butyl acetate의 피부투과 속도 (Isopropyl alcohol과 1:1혼합시)

시료	시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1		0.276	0.812	2.942	4.278
2		0.301	0.997	2.960	4.301
3		0.272	0.871	2.140	3.411
	평균	0.216	0.893	2.681	3.997
	표준편차	0.060	0.077	0.382	0.414

15. Butyl acetate (MIBK와 1:1혼합시)

시료	시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1		0.260	0.625	1.179	1.020
2		0.388	0.506	0.991	1.352
3		0.187	0.469	0.873	1.097
	평균	0.358	0.874	1.143	1.627
	표준편차	0.298	0.619	1.047	1.274
		0.080	0.158	0.123	0.238

16. Butyl acetate (Toluene과 1:1혼합시)

시료 \ 시간	1hr	2hr	3hr	4hr
1	0.287	0.613	0.953	1.494
2	0.212	0.527	0.824	1.211
3	0.180	0.517	0.892	1.260
평균	0.221	0.542	0.881	1.311
표준편차	0.040	0.041	0.048	0.109