

유기용제의 피부흡수 연구

한국산업안전공단 산업보건연구원, 영남대학교 공과대학 화학공학과*

김현영 · 정용현 · 정재황 · 서길수* · 문영한

— Abstract —

Study on the Skin Absorption of the Organic Solvents

**Hyeon-Yeong Kim, Yeong-Hyen Chung, Jae-Hwang Jeong,
Gil-Soo Sur*, Young-Han Moon**

*Industrial Chemical Research Center, Korea Industrial Safety Corporation,
Industrial Health Research Institute, Taejon, 305-380, Korea
Department of Chemical Engineering, Yeungnam University**

The penetrating speeds of organic solvents into the nude mouse skin were measured by in vitro methods(diffusion cell methods) and in vivo methods(measuring internal residues of the organic solvents). The results were as follows:

1. The penetrating speeds of toluene, m-xylene, MEK, MIBK, ethanol, IPA 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, ethyl acetate, and MIBK, the mixture of five, toluene, m-xylene, IPA, ethyl acetate, and 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.

Key Words : Organic solvents, Skin penetrating speeds, Skin absorption speeds, Diffusion cell methods

1. 서 론

일반적으로 화학물질의 흡수 경로는 호흡기를 통한 경기도(經氣道) 경로와 피부로부터의 경피(經皮) 흡수경로, 입으로부터의 경구(經口) 흡수경로 등 크게 3경로로 구분 할 수 있다. 화학물질을 제조·사용하는 국내의 많은 근로자들은 작업환경내의 각종 화학물질에 노출되고 있으나, 이에 대한 안전성 연구와 흡수경로 특히, 흡입, 피부흡수등에 따른 건강장해 기전 연구는 매우 부족하다. 이들 중 경피 흡수의 경우는 흡수량의 측정도 어렵지만, 입과 기도 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 왔다고 볼 수 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, 회석공정등 수작업에 의한 다량의 유해 화학물질을 사용할 경우 신체 접촉에 의한 흡수량을 고려하지 않을수 없을 것이다.

중전의 화학물질 피부흡수 연구는 화장품을 포함한 피부과학이나 약학분야에서 흡수의 용이성과 효과, 밀착성, 경피독성 및 유해성 등이 주로 연구되어 왔으나(Dugard, 1977; Zatz, 1985) 최근 작업환경에 있어서 피부흡수와 건강장해, 흡수량의 평가 등 여러분야에서 다양한 연구가 진행되고 있다. 특히 화학물질의 체내 흡수량 중에서 피부흡수 경로를 통한 양도 상당부분 차지하고 있음이 강조되면서 더욱 많은 관심을 보이고 있다. Brown 등(1984)이 발표한 음료수에 포함되어 있는 휘발성 유기용제(toluene, styrene, ethylbenzene)의 피부흡수 관련성 연구는 피부 투과계수를 이용하여 음료수 섭취, 수영, 목욕등 각종 흡수 조건에 따른 체중(Kg)당 흡수량을 비교한 결과 피부 흡수에 의한 양이 체내 전체 흡수량의 29-91 % (평균 64 %)를 차지하며 체중 Kg당 흡수량은 0.002 mg/Kg-0.18 mg/Kg (평균 0.03 mg/Kg)이라는 사실을 밝혀내고 지금까지 경피 흡수량이 과소 평가되어져 왔음을 지적

했다. 따라서 음료수 중의 유해물질 규제를 위한 허용량은 경구섭취 뿐만 아니라 경피흡수에 의한 흡수량도 고려해서 제정할 필요성이 있음을 보고하였다. 그후 같은 지적으로 Wester 등(1987)은 지하수에 미량 포함된 nitroaniline, benzene, PCB등이 수영 또는 목욕시 피부로 부터 흡수되는 흡수량에 대해 연구하고 흡수 과다에 따른 건강장해의 문제점을 보고하는 등 유해물질의 경피 흡수량에 대하여 많은 관심을 갖게 하였다. 또한 Wieczorek (1985)은 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 해당한다고 하였고, Tsuruta 등은(1984; 1987; 1989; 1996) nude mouse를 이용한 유기용제의 피부 실험에서 경피 흡수량과 호흡기로부터의 흡수량은 유기용제의 종류에 따라 차이는 있으나 경피 흡수량이 전체 흡수량의 5-11 %에 해당 한다고 하였으며, 최근에도 실험동물을 이용하여 피부 흡수속도 및 흡수량의 계량화를 위한 연구를 실시하였다. 또한 사람의 피부를 이용하여 톨루엔 등 유기용제류를 중심으로 한 액상 화학물질에 대한 피부흡수 연구들도 활발히 진행되고 있다(Daniell et al., 1992; Ursin et al., 1995).

산업현장에서는 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 평가를 통해 폭로량을 고려할 필요성이 제기되고 있다.

따라서 본 연구에서는 유기용제를 취급하고 작업환경에서 근로자들의 유기용제 피부접촉에 의한 피부 흡수량의 정량적 평가를 위해 아직 피부 흡수속도가 밝혀지지 않은 화학물질들로서 조선업의 도장작업시 많이 사용되는 휘발성이 강한 유기용제류에 대해 단일 유기용제와 복합 유기용제로 구분하여 피부 투과속도와 흡수속도를 연구하여 유기용제를 취급하는 작업환경에서 피부접촉에 의한 체내 흡수 가능량을 평가하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

조선업의 도장공정에서 많이 사용하는 페인트나 도료의 희석제 중(한국산업안전공단, 1996) 휘발성이 강하고 사용량이 많은 toluene(Sg=0.866), m-xylene(Sg=0.868), isopropyl alcohol(IPA, Sg=0.786), ethyl alcohol(Sg=0.789), ethyl acetate(Sg=0.902), buthyl acetate(Sg=0.867), methyl ethyl ketone(MEK, Sg=0.805), methyl isobuthyl ketone(MIBK, Sg=0.804)을 日本 藥理化學工業社의 1급용 시약을 사용하였고, 복합유기용제의 경우 이러한 단일 물질들을 일정 비율로 충분히 혼합한 후 이를 복합유기용제용 시험물질로 사용하였다.

2. 실험동물

미국 Charles River사로부터 수컷 nude mouse (CrI:SKH-hrBR, 10-11주령, 33 ± 3 g)를 구입하여, 1주일간 순화한후 건강한 동물을 선택하여 시험군별 각 6마리를 피부흡수 실험에 이용하였다.

3. 실험방법

1) 피부 투과속도(In vitro법) 측정

(1) 시험방법

확산셀법(Tsuruta, 1986)을 이용하여 동물의 복부로부터 적출한 각질층 피부를 확산 cell(cell 용량 -15ml)에 그림 1과 같이 피부를 장착한 후 시험물질의 피부 투과량을 측정 하였다.

(2) 시험물질 정량

FID형 검출기가 부착된 gas chromatograph를 이용 시험물질의 피부 투과량을 정량 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, 0.32m/m, 0.52 μ m, 25m)

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

시간별(2-6시간)로 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 계산하였으며, 피부투과량과 투과시간에 따른 시험물질의 피부 투과속도(mg/cm²/h)를 구하였다.

피부투과량 (mg/cm²) =

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

2) 피부 흡수속도(In vivo법) 측정

(1) 시험방법

11-12주령된 nude mouse(CrI:SKH-hrBR)를 폭로 시간 군별로 하여 pentobarbital (sigma사)로 마취(200 mg/10 ml중류수 용액을 0.05 - 0.1 ml 투여) 하고 고정판에 테이프로 시험군별(5 min, 10 min군) 고정시킨다. 시험물질의 피부 접촉을 위해 O-ring형 유리관(내경:20 m/m, 높이:15 m/m)의 한쪽면에 순간접착제(α -cyanoacrylate)를 바르고 반대편에는 접착 테이프를 붙인후 동물 복부에 그림 2와 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(약 30초 전) N₂가스나 CO 가스 등으로 동물을 질식사시키고, 유리관 속의 시험물질 제거시는 휘발되지 않게 진공 펌프와 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 회수를 보정용으

로 사용한다. 각 군별 액체 질소(스텐레스 Jar)에 고정된 동물의 사체를 분쇄하기 위하여 압축기와 스텐레스 봉으로 압착하여 잘게 부순후 homogenizer(PT45-80, KINEMATICA AG, SWISS)를 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 ml의 CS₂를 추가하고 진탕기에서 30분 정도 충분히 진탕하여 분쇄된 동물 사체속의 흡수된 시험물질들을 추출한후 CS₂에 추출된 용액을 sampling하여 G.C를 이용, 피부에 투과된 시험물질의 양을 구하고 회수율을 공시험에 의해 보정한 후 시험물질의 흡수된 양을 산출한다.

(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 이의 대사량을 보정할 필요가 있다. 이를 위해 동물 각 3마리를 한군으로 하여 pentobarbital 용액으로 마취시켜 시험군별(1시간군, 2시간군) 동물을 고정판에 고정시킨후 시료 1 μ 를 복부 깊숙히 주사한다. 마취 상태에서 일정시간 경과후(1, 2시간) N₂가스로 질식 희생시킨후 체중을 측정하고 즉시 액체질소에 넣어 고정시킨후 앞에서와 같이 homogenizer를 이용 동물의 사체를 분쇄하고 CS₂에 추출한 후 G.C를 이용 시험물질의 양을 측정하여 투여량(1 μ)으로 부터 대사 및 호흡 배출에 대한 양을 역산출하고 이를 대사량 보정값으로 한다.

(3) 피부 흡수량 계산

시험물질의 경피 흡수에 의한 체내 섭취량(경피흡수량)은 체내 잔존량에 호흡 배출량과 대사량을 더한 총량이 피부 흡수량이 된다. 본 시험물질은 휘발성 물질이므로 체내 잔존량 측정법을 이용한 경피 흡수속도와 소실속도 정수를 이용한 방법을 채택하여 피부 흡수량을 산출하였다. 이 방법은 화학물질의 경피 흡수속도(K0)는 정상 상태에서 일정하며, 생체로부터 호흡 및 대사에 의해 없어지는 소실 대사속도정수(Ke)와 흡수시간(t) 및 체내잔존량(M), 투여량(M0)은 다음과 같은 관계식을 가진다.

$$dM/dt = K0 - KeM \quad (1)$$

이 식을 적분하면

$$M = K0 [1 - \exp(-Ket)] / Ke \quad (2)$$

경피흡수속도(K0)는

$$K0 = KeM / [1 - \exp(-Ket)] \quad (3)$$

따라서 t시간에서의 경피 흡수량(K0 · t)은 t시간으로서의 체내잔존량 M과 소실속도정수 Ke로 부터 산출된다.

$$K0 \cdot t = KeM t / [1 - \exp(-Ket)] \quad (4)$$

소실속도정수 Ke는 (1)식을 이용 K0 = 0 일 때 다음과 같은 식이 된다.

$$dM/dt = - KeM \quad (5)$$

이를 적분하고, t = 0 경우 M = M0, t = t0의 경우 M = M0 가 된다면

$$\ln(M/M0) = -Ket \text{ 가 된다.}$$

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

4. 통계처리

피부 투과속도(In vitro 실험)와 흡수속도(In vivo 실험) 실험에서 측정된 시료는 군별 6마리로 SIGMA plot을 이용, 시험군별 측정 data를 시험물질별, 시험군별 산술 평균과 표준편차를 구하고 시간별 시험물질의 투과 및 흡수량으로 부터 피부 투과속도와 흡수속도를 산출하였다.

III. 결 과

1. 단일물질 유기용제의 피부 투과속도

Toluene, m-xylene, MEK, MIBK의 피부 투과속도는 일정한 피부 투과면적(2.54 cm²)에 대한 투과 시간별 경피 투과량으로부터 물질별 경피 투과속도를 측정하였다. 그림 3과 같이 toluene의 경피 투과속도는 0.4832 mg/cm²/h, m-xylene은 0.1738 mg/cm²/h, MEK는 1.124 mg/cm²/h, MIBK는 0.6627 mg/cm²/h로 산출되었으며, 시험물질의 경피 투과량은 시간의 경과에 따라 지속적인 증가를 나타내었다. 특히 ketone류인 MEK와 MIBK는 시간에 따라 현저한 증가를 보였고, MEK의 경우 toluene의 2.33배, m-xylene의 6.47배로 나타났다.

Alcohol류인 ethanol과 IPA, esther류인 ethyl acetate, buthyl acetate, 그리고 '96년도 생식독

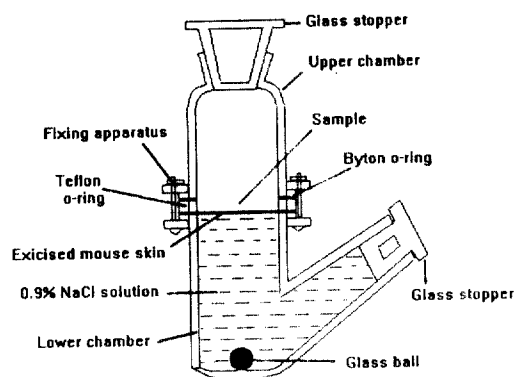


Fig. 1. Scheme of the glass diffusion cell.

성 물질로 확인(유일재 등, 1996)된 2-bromopropane($S_g=1.318$)에 대해서도 피부 투과 시간별 투과량을 측정 한 후, 이를 시간과 투과량에 따른 피부 투과속도를 구하였다. 그림 4와 같이 ethanol의 경우 투과속도는 $1.747 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, IPA는 $1.359 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, ethyl acetate는 $1.124 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, butyl acetate $1.368 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, 2-bromopropane은 $4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 로 측정되었다. Alcohol류와 ester류의 경우 방향족 화합물 또는 ketone류에 비해 경피 투과속도가 높게 측정되었으며, 특히 2-bromopropane은 시간의 경과에 따라 피부 투과속도가 급속히 증가하였으며 이는 ethanol의 2.384배, toluene의 8.62배, m-xylene의 23.96배로 피부 투과속도가 매우 빠른 물질로 나타났다.

2. 복합 유기용제의 피부 투과속도

희석제, 세척제, 또는 일반 용제로 많이 사용되고 있는 신나의 주성분인 toluene과 xylene(m-xylene을 사용함)을 1:1(v/v) 동일량으로 혼합한 후 경피 투과속도를 구하였다. 이때 혼합물질의 피부 투과속도는 그림 5와 같이 $0.172 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 로 단일물질의 toluene과 m-xylene에 비해 낮거나 비슷한 속도로 혼합물질에 따른 피부 투과속도 증가는 나타나지 않았다. 혼합물질 중 투과량에 있어서는 단일물질에서와 같이 toluene의 투과량이 m-xylene의 4배 수준으로 높았다.

다음으로 조산업 도장공정에서 많이 사용되고 있는 유기용제들로서 IPA, ethyl acetate, MIBK를 단일물질로 하여 이를 각각 1:1:1(v/v)의 동일 용

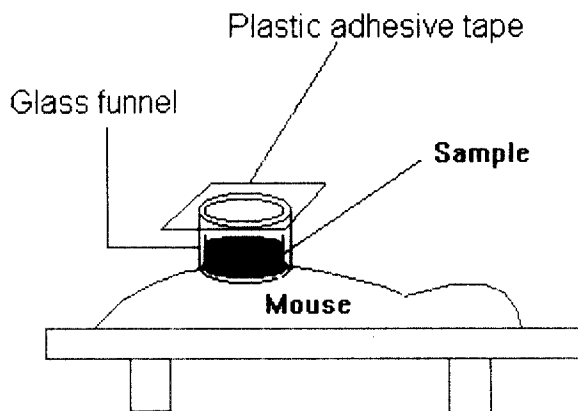


Fig. 2. Exposure system for skin absorption of organic solvent.

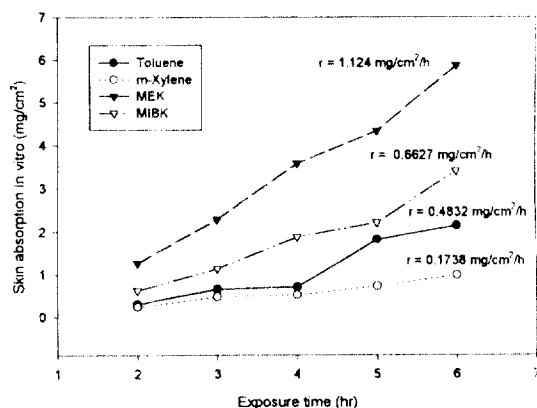


Fig. 3. Volume of percutaneous absorption curve and penetrating speed(r) of toluene, m-xylene, MEK, and MIBK through mouse skin using diffusion cell method.

량 비율로 혼합한 후 혼합물질의 총 투과량과 투과 시간으로부터 계산된 혼합물질의 피부 투과속도는 그림 6과 같이 $1.431 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 로 IPA, ethyl acetate, MIBK의 단일물질과 비교시 그 중간값에 가까운 수치를 보이고 있어 혼합물질의 피부 투과속도는 단일물질의 피부 투과속도가 빠른 물질을 기준으로 하여 비례적으로 증가하였다. 그러나 혼합물질에 따른 피부 투과량의 가중치는 나타나지 않았다.

또한 toluene, m-xylene, IPA, ethyl acetate, MIBK등 5종을 단일물질로 하여 이들을 각각 용량별

동일 비율로 혼합한 후 이를 시험물질로 하여 피부 투과속도를 시험하고 각각의 물질에 대한 시간별 투과량과 그 총량을 측정된 결과, 혼합물질의 피부 투과속도는 그림 7과 같이 2.983 mg/cm²/h이었으며 단일물질의 IPA, ethyl acetate, MIBK, toluene, m-xylene과 비교할 때 매우 높은 값을 나타내었다. 5가지의 혼합물 중 IPA, ethyl acetate, MIBK의 양이 투과량의 대부분(98 %이상)으로 측정되었다.

3. 체내 잔존량 측정법에 의한 유기용제의 피부 흡수속도

체내 잔존량 측정법에 의한 2-bromopropane과 styrene(Sg=0.906)의 체내에 흡수된 시험물질의 흡수량은 그림 8과 같이 5분간 nude mouse의 피부접촉시의 경우 0.59 ± 0.05 mg/cm²과 0.23 ± 0.02 mg/cm² 이었고, 10분간 피부접촉시에는 0.85 ± 0.08

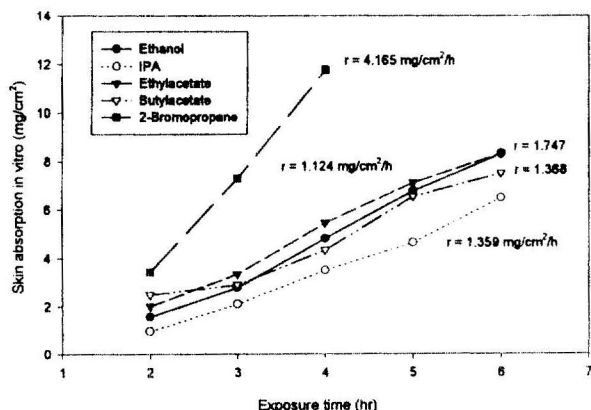


Fig. 4. Volume of percutaneous absorption curve and penetrating speed(r) of ethanol IPA, ethyl acetate, butyl acetate, and 2-bromopropane through mouse skin using diffusion cell method.

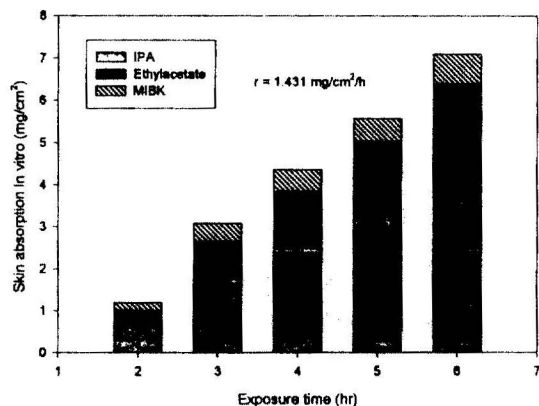


Fig. 6. Volume of percutaneous absorption graph and penetrating speed(r) of IPA, ethyl acetate, and MIBK mixtures(1:1:1, v/v) through mouse skin using diffusion cell method.

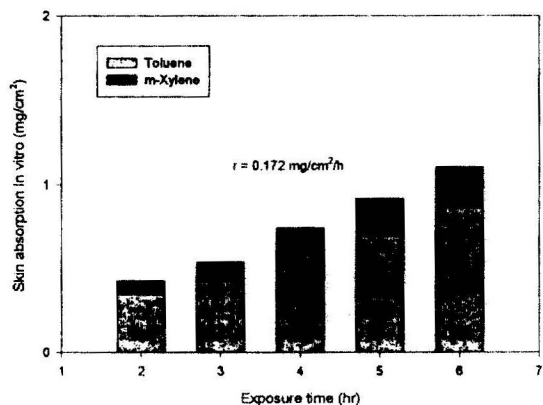


Fig. 5. Volume of percutaneous absorption graph and penetrating speed(r) of toluene and m-xylene mixtures(1:1, v/v) through mouse skin using diffusion cell method.

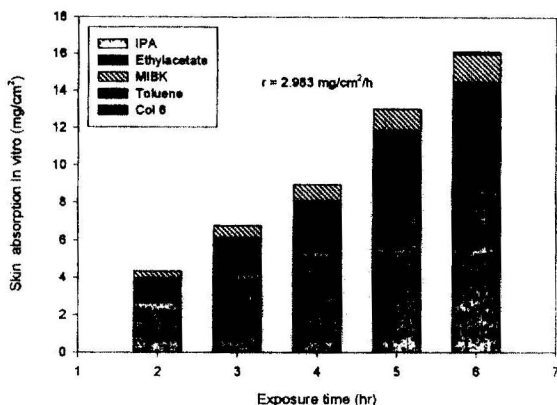


Fig. 7. Volume of percutaneous absorption graph and penetrating speed(r) of IPA, ethyl acetate, MIBK, toluene and m-xylene mixture(1:1:1:1:1, v/v) through mouse skin using diffusion cell method.

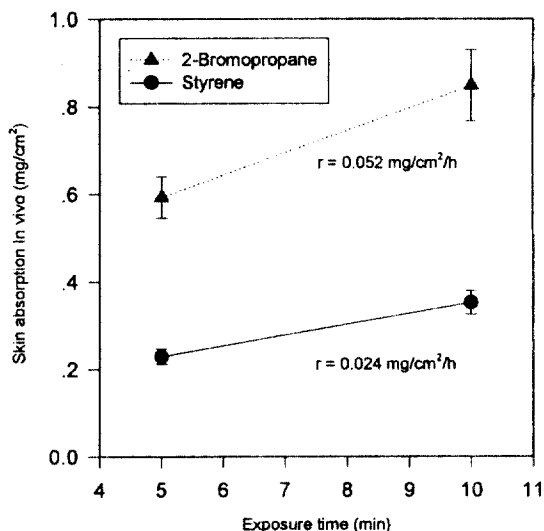


Fig. 8. Volume of percutaneous absorption curve and penetrating speed(r) of 2-bromopropane and styrene through mouse skin using internal residues method.

mg/cm²과 0.35 ± 0.03 mg/cm² 이었으며, 이의 회수를 보정시험에서 시험물질의 회수율은 67.3 ± 3.5 %와 64.0 ± 8.2 %이었다. 시험물질의 단위면적 당 흡수량과 흡수시간으로 부터 2-bromopropane의 경피 흡수속도는 0.052 mg/cm²/min (3.12 mg/cm²/h 상당), styrene의 경우 0.024 mg/cm²/min (1.44 mg/cm²/h 상당) 이었다. 2-bromopropane의 경피 흡수속도를 앞서 확산셀법에 의한 경피 투과속도 시험결과 (4.165 mg/cm²/h)를 기준으로 할때 경피 흡수속도는 경피 투과속도의 74.9 %를 나타내었다.

IV. 고 찰

최근 우리나라의 산업재해율과 진폐, 소음성난청 등 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 일부이기는 하나 다소 증가하는 경향을 보이고 있다(노동부, 1993-1995). 1996년도 조선업의 도장 공정등 유기용제 취급공정의 작업환경 측정결과에서는 IPA, toluene, xylene, MIBK 등이 허용농도

를 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. 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, IPA등의 순이었으며, 희석제의 경우는 toluene, ethyl acetate, xylene, ethyl benzene, Ethanol, IPA 순이었다(한국산업안전공단, 1996). 종전에는 도장작업등 유기용제 취급 공정에서 근로자들의 체내 흡수는 흡입에 의한 양이 대부분이라 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 흡수되어지고, 작업환경에의 노출 또는 작업복에 묻은 유기용제 등으로 부터도 상당량 체내에 흡수 되어지며 흡수된 화학물질은 신체 내부를 통해 말초 순환계까지 침투하여 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 물질의 물리 화학적 성질, 피부의 성상, 온도, 습도등 외부환경과 흡수조건등에 영향을 받고 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 발표되었다(Bergerota & Ogata, 1990).

본 연구 결과에서 측정된 toluene의 경피 투과속도는 0.4832 mg/cm²/h, m-xylene 0.1738 mg/cm²/h, MEK 1.124 mg/cm²/h, MIBK 0.6627 mg/cm²/h,

ethanol 1.747 mg/cm²/h, IPA 1.359 mg/cm²/h, ethyl acetate 1.124 mg/cm²/h, Butyl acetate 1.368 mg/cm²/h, 2-bromopropane은 4.165 mg/cm²/h로 대체로 0.17 - 4.17 mg/cm²/h 수준으로 측정되었으며 지금까지 발표된 다른 유기용제들과 유사한 결과를 나타내었다(Bergerota & Ogata, 1990). 그러나 toluene과 xylene의 경우 본 연구에서는 일반 유기용제류에 비해 3-5배 수준으로 낮게 나타났으나 Tsuruta(1986)의 연구 결과(toluene의 경피 투과속도는 0.0442 mg/cm²/h, m-xylene 0.0182 mg/cm²/h)를 기준으로 할 때는 상당한 차이를 보였다. 이는 시험의 오차등 여러 원인이 있겠으나 benzene의 결과(0.229 mg/cm²/h)를 고려할때 재검토 되어야 할 것으로 본다.

복합유기용제의 피부흡수에 있어서는 toluene과 m-xylene등 2종이 함유된 경우 피부 투과속도는 0.172 mg/cm²/h이었으며, IPA, ethyl acetate, MIBK의 3종이 혼합된 경우는 1.431 mg/cm²/h 그리고 toluene, m-xylene, IPA, ethyl acetate, MIBK등 5종의 물질이 함유된 복합 유기용제의 피부 투과속도는 2.983 mg/cm²/h이었다. 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 작업과 제품기능에 이상이 없는 한 피부 흡수속도가 낮은 유기용제들을 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 결과로부터 화학물질의 피부 접촉시 체내 흡수 가능량을 산출할 수 있으며 일반 작업환경에서의 유기용제류의 체내 흡수에 있어서 호흡과 피부 접촉 경로에 의한 체내흡수 가능량을 비교 평가하여 흡수량의 원인을 규명하고 이의 적절

한 대안을 마련할수 있을 것이다. 즉, 작업환경에서 호흡에 의한 체내 흡수량과 유기용제의 피부 접촉에 의한 체내 흡수량을 흡수 경로별로 구분하여 산출코자 할때 작업환경 농도(mg/m³)와 근로자의 작업 시간당 공기 섭취량(m³/hr), 폐 흡수율, 작업시간으로부터 호흡에 의한 흡수량을 구하고, 피부흡수 또는 투과속도(mg/cm²/hr), 작업시 피부노출 면적(cm²), 노출시간(hr)등으로 부터 체내 유기용제의 흡수 가능량을 구할 수가 있다.

예를 들면, toluene의 TWA는 375 mg/m³ (100 ppm)이나 실제 작업환경의 공기중 농도는 20% 수준인 75.3 mg/m³ (약 20 ppm)이라 가정하고, 경작업에서의 폐환기량(호흡량)은 약 1 m³/hr(0.8-1.25 m³/hr), 이때 폐흡수율은 50 % 이며 이러한 조건에서 방독마스크 등 호흡용 보호구를 착용하지 않은 상태에서 8시간 작업한 경우 호흡기로부터 흡수된 toluene의 흡수 가능량은 75.3 (mg/m³) × 1(m³/hr) × 0.5 × 8(hr) = 301.2 mg으로 계산되어지며,

기계부품의 세척작업 또는 용제 취급을 위해 보호장갑을 착용하지 않은 상태로 양손으로 toluene용액에 접촉된 상태에서 10분간 작업 하였을 경우 양손으로 부터 toluene이 피부를 투과하여 흡수될 수 있는 양을 본 연구 결과를 토대로 계산하여 보면, 양손의 외부 표면적은 약 800 cm², 피부 투과속도는 0.4832 mg/cm²/hr이다. 따라서 흡수량은 800 cm² × 0.4832 mg/cm²/hr × 1/6 hr = 64.43 mg으로 계산되어진다.

따라서 상기 2가지 작업환경 조건을 기준으로 유기용제 폭로량을 비교 평가하면 두손이 toluene 용액에 10분간 침적 또는 접촉될 경우 흡수될 수 있는 양은 toluene의 허용농도 20 % (20 ppm) 수준의 작업환경에서 8시간 작업시 호흡기로부터 흡수될 수 있는 양의 무려 21.39 %에 해당하는 양으로 피부가 유기용제에 접촉할수 있는 작업조건일 경우 작업환경 평가시 피부 흡수로부터의 폭로량에 대해서는 무시할 수 없는 양으로 평가되어짐을 의미하고 있는 것이다.

또한 alcohol류의 경우는 toluene보다 피부 흡수속도가 3배 수준에 이므로 상기와 같이 용액에 두손의 피부가 10분 침적시 toluene의 3배수준에 이르는 양이 피부로부터 흡수될 수 있다는 것을 의미하고 있다. 물론 산업안전 의식이 정착되어 가고 있

는 요즘 근로자가 작업시 맨손으로 직접 유기용제를 취급하는 사례는 없으리라 사료되나 피부 투과속도가 빠른 alcohol류($1.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 수준)나 2-bromopropane($4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), 복합 유기용제($0.17\text{--}2.98 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 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 아쉬운 점은 이의 중요성을 고려 피부 흡수량을 작업환경 허용농도(TLV-TWA)에 이를 수량적으로 가감하기는 매우 어려운 일이다. 왜냐하면 물질의 신체 접촉 면적이나 접촉시간 등 작업조건에 따라 흡수량에 있어 상당한 차이를 나타내므로 일률적으로 동등하게 기준을 적용 할 수 없으며, 따라서 미국 ACGIH의 TLV_s 사용에 있어서도 "경피흡수에 대한 유해성이 TLV_s에 고려되지 않았으므로 경피흡수를 예방하기 위한 적절한 대책이 강구되어야 한다 ACGIH, 1996)고 강조되어있다. 따라서 도장작업, 세척작업 등 유기용제류와 피부 접촉이 많은 작업공정의 경우 이러한 사항을 고려하여 작업공정을 개선하고 불침투성 보호구등 개인보호구의 착용은 필수적이며, 작업환경 평가에 있어서도 피부의 흡수량을 고려하여 작업환경을 평가 관리하고 필요시 적절한 대책이 강구되어야 할 것이다.

지금까지 각 화학물질에 대한 피부흡수 연구는 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 못한 것이며, 이러한 이유중의 하나는 in vivo 시험인 피부흡수량 측정의 경우 시험조건과 방법의 어려움과 복잡한 과정을 필요로 하고 in vitro의 경우는 투과량을 전량 흡수량으로 판단하기에는 미흡한 점이 있다. 이의 개선방법 일환으로 Tsuruta(1986)는 할로젠 화합물의 유기용제류 피부흡수 연구에서 in vivo 시험법의 대체법으로 동물의 적출 피부를 이용한 확산셀법(in vitro 측정)을 개발하였으며 이는 체내 잔존량 측정법과 호기, 혈액, 뇨등에의 배설량 측정법 등 in vivo 측정법과 비교하여 볼 때 시험이 매우 간편하며 시험결과 또한 in vivo법에서의 시험결과와 상관성이 매우 높았다($r = 0.987$)고 발표하였

다. 따라서 본 연구에서는 확산셀법에 의한 피부 투과시험을 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 $3.12 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, in vitro 시험에서는 $4.165 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ 로 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 강구되어야 할 것이다. 또한 앞으로 본 연구에서 검토되지 못한 사람과 동물의 피부차에 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 연구되어 저야 할 것이다.

V. 결 론

Nude mouse(Crl:SKH-hrBR)를 이용, 확산셀법과 체내 잔존량 측정법을 이용 단일 및 복합유기용제류의 피부 투과속도 및 피부 흡수속도를 연구하여 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 $1.747 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, IPA는 $1.359 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, 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 동일량(v/v)으로 혼합된 복합 유기용제의 피부투과 속도는 0.172

mg/cm²/h 이었으며, IPA, ethyl acetate, MIBK의 3종이 동일량(v/v)으로 혼합된 경우는 1.431 mg/cm²/h, toluene, m-xylene, IPA, ethyl acetate, MIBK등 5종이 동일량(v/v)으로 혼합된 복합 유기 용제의 피부 투과속 도는 2.983 mg/cm²/h이었다.

3. In vivo법에 의한 2-bromopropane 및 styrene의 피부 흡수속도는 3.12 mg/cm²/h, 1.44 mg/cm²/h이었으며 2-bromopropane의 경우 in vitro법에 의한 경피투과 시험결과(4.165 mg/cm²/h)를 기준으로 할 때 74.9 %의 수준을 나타내었다.

따라서 본 연구결과를 볼 때 유기용제류는 피부 접촉면적과 접촉시간에 따라 상당량 체내로 흡수될 수 있으므로, 작업환경에 대한 근로자의 유해물질 폭로량 평가시 이의 고려가 필요하며, 피부 투과속도에 있어서는 단일 유기용제와 복합유기용제의 차에 의한 영향 보다는 유기용제의 종류(특성)에 따라 더욱 크게 변화 하였다.

REFERENCES

- 노동부. 근로자 건강진단 실시 결과, 1993-1995.
- 유일재 등, 2-bromopropane의 생식독성, 한국산업안전공단 산업보건연구원, 1996.
- 한국산업안전공단. 조선업 유기용제 사용지침. 한국산업안전공단, 1996.
- 한국산업안전공단. 조선업 유기용제 취급 실태조사 보고서, 1996.
- ACGIH. : Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices, 1996.
- Bergerota.VE, Ogata M, Biological monitoring of exposure to Industrial chemicals(Dermal absorption). Cincinnati, Ohio, ACGIH, Chapter 24, 1990; 131-136.
- Brown HS, Bishop DR, Rowan CA. Am J Public Health 1984; 74: 479.
- 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.
- Dugard PH, Advanced in Modern Toxicology, Hemisphere Publishing Corp., Washington, 1977.
- Rothman H. Physiology and Biochemistry of the Skin, University Chicago Press, Chicago, 1954.
- Treherne JH, The permeability of the skin to some nonelectrolytes. J. physiol. 1956; 133: 171-180
- Tsuruta H, Iwasaki K. A procedure for determining volatile solvents in mouse whole body. Industrial Health 1984; 22: 219-222.
- Tsuruta H, Percutaneous Absorption of Chemical Substances and Toxicity-Especially about Organic Solvents, Chemical hygiene, 1986; 32(4): 229-241, 1986.
- 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.
- Tsuruta H. Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice in vivo. Industrial Health 1989; 27: 37-47.
- Tsuruta H. Skin Absorption of Solvent Mixtures. Industrial Health 1996; 34: 369-378.
- Tsuruta H. Toxicol., Letters, 31(Suppl.) 1986; 222.
- Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IBJ, Ebbehøj J. Permeability of commercial solvents through living human skin. Am Ind Hyg Assoc J 1995; 56: 651-60.
- Wester RC, Mobayen M, Maibach HI. J. Toxicol. Environment Health 1987; 21: 367.
- Wieczorek H. Int. Arch. Occupational Environment Health, 1985; 71.
- Zatz J, Controlled Drug Bioavailability, 1985; 3: 185.