한국산업위생학회지 제18권 제3호(2008년 9월)
J Korean Soc Occup Environ Hyg 2008;18(3):224-238
한국산업안전공단 연구

시너(thinner)의 물리화학적 특성과 랫트의 생식기에 미치는 영향 연구

김현영† · 이성배 · 한정희 · 김태균 · 이정석 · 강민구 · 이채관[1]

산업안전보건연구원 화학물질안전보건센터
[1]인제대학교 산업의학연구소

A Study on thinner's Physicochemical property and its effect on genital organ of rat

Hyeon-Yeong Kim† · Sung-Bae Lee · Jeong-Hee Han · Tae-Gyun Kim · Jung-Suk Lee · Min-Gu Kang · Chae-Kwan Lee[1]

Chemical Safety&Health Research Center, Occupational Safety&Health Research Institute, 104-8 Munji-dong, Yuseong-gu, Daejeon, Korea
[1]Institute of Industrial Medicine, Department of Occupational and Environmental Medicine, Inje University

The aim of this study is to confirm the physicochemical property and hazard of thinner (012), which is a diluent of enamel paint used for floor coating for waterproofing and oil painting for the outer wall. The literatures of physicochemical property and hazard of thinner were surveyed and its physicochemical property were evaluated. And then, the inhalation toxicity of thinner affecting the central nervous system and reproductive organs in rats were examined by subchronic (6 h./day. 5 days/ week for 13 weeks) inhalation test.

1) According to the 13-week subchronic inhalation test, there were no significant changes in clinical test and body weight. However, a significant evidence of toxicity was observed in the hematological test and organ weight such as heart, kidney, liver and brain ($p<0.01$) in the 200 ppm and 1,000 ppm exposure groups in a dose response manner. In the histopathology analysis, there were no significant evidence of toxicity. Therefore, thinner was not classified as an organ targeted toxic agent. In case of Harmfulness, it could be classified as a chronic toxic agent 3($500<LC_{50}\leq 2{,}500$ ppm/4hr, rat).

2) The reproductive toxicity such as extension of the period of estrous cycle, reduction of serum estradiol concentration and increase of frequency of the abnormal sperm was observed in the 1,000 ppm exposed animals.

3) The result of the physicochemical property of the test material showed that the specific gravity was 0.793, boiling point 155.8℃, steam pressure 2.1 kPa, ignition point 34.5℃, and spontaneous ignition point 280℃. The endothermic and exothermic values were 371.4 J/g and 159.1 J/g. respectively. The explosion limit was 214 mg/l. These data showed that thinner could be classified as an explosion agent level 1.2 and ignitive liquid agent 3 (23-60℃) according to the notification No. 2008-1 of the Labor Ministry, "Classifying Standard of Chemical Materials."

Key Words : thinner, inhalation toxicity, reproductive toxicity, hazard, physicochemical property

접수일 : 2008년 6월 18일, 채택일 : 2008년 9월 4일
† 교신저자 : 김현영 (Chemical Safety&Health Research Center, Occupational Safety&Health Research Institute, Daejeon, Korea, Tel: 042-869-0341, Fax.: 042-863-9001, E-mail: KK3843@yahoo.co.kr)

Ⅰ. 서 론

유통되는 화학물질의 수와 종류는 다양하며 특히 산업현장에는 제품의 특성과 용도, 사용목적에 따라 여러 단일물질들이 혼합되어 사용되고 있어 그 수는 더더욱 증가하고 있으며, 페인트의 희석제로 사용되는 시너(thinner)를 그 예로들 수 있다. 시너는 사용 목적에 따라 종류도 다양하며 toluene, xylene, methyl iso buthyl keton(MIBK), n-Hexane, alcohol 등 다양한 물질들로 이루어져 있어 다른 유기물질을 녹이거나 균일하게 분산시키는 효과의 장점으로 하여 주로 도료희석제, 페인트, 합성수지제조, 금속제품의 세정, 각종 유기용제, 의약품제조 등 광범위하게 사용되고 있다.

이들은 휘발성이 강하여 작업환경에서 취급부주의 경우 물리화학적 특성에 따라 화재 폭발에 의한 산업재해의 위험성이 높고, 사람에 노출시 피부나 호흡기를 통하여 체내에 흡수되며 장기간 고농도에 노출될 경우 생체에의 영향을 포함 물질에 따라서는 호르몬의 변화 또는 내분비계 교란에 의한 생식기 장해 등의 생식독성 영향(Yamada, 1993; Yilmaz 등, 2001; Yilmaz 등, 2006), 생리불순, 월경이상(Zielhuis 등, 1989; Ng 등, 1992) 등의 보고가 있으며, 혼합물에 포함된 톨루엔, 크실렌 등 방향족 화합물의 과다노출에 의한 신경계의 손상과 중추신경계의 기능 억제영향(Burmistrov 등, 2001; Baydas 등, 2005) 등 건강장해를 일으킬 수 있는 물질로 알려져 있다.

또한 톨루엔을 중심으로 한 방향족혼합물은 혈청의 estradiol과 testosterone의 농도를 유의하게 감소시키는 등 생식소자극호르몬의 기능을 억제하는 효과(anti-gonadotropic effect)가 있으며 장기간 노출될 경우 내분비계를 교란(Yilmaz 등, 2001), 혈청 테스토스테론 억제효과(Yilmaz 등, 2006)가 있는 것으로 알려져 있으나 시너의 혼합물질에 대한 물리화학적 특성이나 흡입독성이 나타나는 유해 영향농도와 생체에 미치는 영향연구는 매우 부족하다.

따라서 국내에 유통되고 있는 시너 중에서 사용량 및 취급근로자수가 많고 취급부주의시 건강장해 및 화재폭발사고의 위험성이 높게 예측되나 유해 · 위험성 평가 자료가 부족한 대표적 물질을 시험물질로 하여 인화점, 발화점, 폭발한계, 열적특성 등의 물리화학적 특성과 위험성,

그리고 랫트를 이용 0, 40, 200, 1,000 ppm으로 1일 6시간, 주 5일, 13주간 전신반복 노출시켜 체중 및 혈액학적 영향을 포함한 흡입독성과 특히 암컷의 성주기 변화, 수컷의 정자 기형성 및 정자 수에 미치는 영향, 혈청을 이용한 testosterone, estradiol 등의 호르몬의 변화와 정소와 난소의 병변 등을 토대로 생식기에 미치는 영향을 조사하여 유해성을 규명하고 이를 토대로 화학물질의 유해 · 위험성분류 및 작업환경 관리를 위한 위험성 및 독성학적 자료를 제공하고자 하였다.

Ⅱ. 연구재료 및 방법

1. 시험물질

시험물질은 국내 유통 시너(thinner) 제품 중 건축용 도장이나 방수 작업의 페인트 용제로 많이(년 3만톤 수준) 사용되는 에나멜페인트 희석제 시너 012 (KCC., Lot No. WC61020001)를 시험물질로 하였다. 실험동물에 시험물질 노출은 가스발생기(SIBATA Co., Japan)를 이용 시험물질을 일정량 기화시켜 청정공기와 혼합하여 사용하였으며 대조물질은 HEPA filter 및 온, 습도 조절장치를 통해 정화된 청정공기를 사용하였다.

2. 실험동물 및 사육환경

독성시험을 통한 유해성 평가를 위하여 미생물 또는 세균에 의한 감염성 병원체 등 특정병원체 부재 (specific pathogen free, SPF)의 Sprague-Dawley(S.D) 랫트 (8주령)를 사용하였으며 청정사육시설에 설치된 4세트의 전신 노출형 흡입챔버 (inhalation chamber., Sibata Co., Japan)와 가스발생기(Sibata Co., Japan) 및 노출환경 모니터링 측정 장비 (Model No. ICS-20RG 및 GCS-14PFFS, Shimadzu, Japan)를 이용 시험물질을 실험동물에 전신 노출시켰다. 실험동물은 대조군과 노출 군으로 구분하였고, 5연식 스테인리스 철망케이지에 실험동물을 개체별로 수용하였으며, 사육환경은 온도 22±3 ℃, 상대습도 50±20 %, 환기회수 12～15회/시간, 조명 150～300 Lux로 12시간, 사료는 실험동물용 멸균사료 LabDiet 5002 (PMI Nutrition, USA)를, 급수는 상수도수를 삼투압 정수 및 자외선 살균기로 소독시킨 음용수를 자유롭게 섭취토록 하였다. 단, 사료는 시험물질 노출시간에는 노출군을 포함 대조군에도 시험물질의 사료 내 흡수를 막기 위해 공급하지 않았다.

3. 실험동물의 군 구성 및 노출농도와 노출방법

실험동물의 군구성은 OECD (1996) 규정에 의거 8주령의 랫트를 이용 암, 수 각 10마리로 하여 0, 40, 200, 1,000 ppm의 4군으로 구성하여 흡입챔버 (Sibata Co., Japan)에 수용하고 1일 6시간, 주 5일, 13주간(아만성흡입독성시험) 시험물질을 가스발생기 (Sibata Co., Japan)를 이용 전신반복노출 시켰다. 시험농도의 설정은 OECD(2004) 규정에 준한 급성흡입독성시험과 독성관련 문헌조사(Yilmaz 등, 2001)를 통하여 저 농도는 독성의 영향이 나타나지 않을 농도로 설정하고, 고농도는 확실영향농도로 예측하여 설정하였으며, 중농도는 고, 저 농도의 중간농도로 설정하였다. 동물종과 성별, 수량의 선택은

독성시험 자료가 풍부한 S.D 랫트로 선정하고 성별의 차이와 농도 군별 영향을 통계적으로 확인할 수 있도록 암, 수 각 10마리로 하였으며, 시험기간 중 흡입챔버 내 Thinner의 노출농도 측정결과는 Table 1과 같았다.

4. 실험동물의 임상관찰 및 체중변화 측정

검역 및 순화기간은 매일 1회 모든 동물의 일반증상에 대하여, 노출기간에는 노출 전후의 생사의 유무, 외관, 운동성, 출혈, 호흡이상 등 일반증상에 대하여 임상관찰 하였으며, 체중은 실험동물 입수와 군 분리시, 시험물질 노출개시일 및 노출 후 7일까지는 매일, 7일 이후부터 13주간은 주 1회 측정하였다.

5. 혈액 및 혈액생화학 검사

13주간 시험물질을 노출시킨 후 실험동물의 혈액 및 혈액생화학적 변화를 검사하기 위해 CO_2로 마취한 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 EDTA가 함유된 CBC bottle(EDTA 3K, Sewon Medical)에 취하여 혈구자동측정기(ADVIA 120 Hematology system, Bayer Health Care, UK)로 WBC, RBC 등의 혈액학적 검사와 혈액을 원심 분리(3,000 rpm, 10분)한 후 혈청을 취하여 혈청자동분석기(Hitachi7060, Japan)와 전해질분석기(Bayer 644 Na/K/Cl analyzer, US)를 이용하여 백혈구(white blood cell count, WBC), 적혈구(red blood cell count, RBC), 헤모글로빈(hemoglobin, HB) 등의 혈액검사와 혈소판(total protein, TP), 알부민(albumin, ALB), 글루코스(glucose, GLU), 총 콜레스트롤(total cholesterol, T-CHO) 등 혈액생화학적 검사를 하였다.

6. 장기중량 측정과 병리조직검사

13주간 시험물질을 노출시킨 후 실험동물의 기관지, 폐장, 신장, 간장, 부신, 뇌, 심장, 대장, 소장, 난소, 췌장, 피부, 비장, 위, 고환 등에 대해 육안적 검사와 폐장, 신장, 간장, 뇌, 심장 등에 대해 장기중량을 측정하였으며, 병리조직 검사는 10 % 중성 포르말린 용액에 고정하였으며 염색표본은 고정된 장기를 삭정, 파라핀 포매 및 박절, H&E 염색과정을 거쳐 조직표본을 만든 후 현미경으로 검경하였다.

7. 생식기에 미치는 영향 검사

1) 정자 수 및 일일 정자생산량 검사

13주간 시험물질을 노출한 후 실험동물을 부검하여 적출한 고환(testis)의 무게를 측정한 뒤 외막을 절개하고 내용물에 20 ㎖의 0.1 % Triton X-100이 포함된 0.9 % saline용액을 가한 후 polytron homogenizer로 2분간 homogenization 하고 4 ℃에서 3분간 초음파 처리하였다. 그 후 10 ㎕의 현탁액을 hematocytometer에 떨어드린 후 현미경(X 200)으로 homogenization-resistant 정자(sperm)와 정아세포(spermatid)의 수를 조사하였다. 일일 정자생산량은 조사된 정자와 정아세포의 수를 rat의 정자발달단계 중 homogenization-resistant 정자와 정아세포가 관찰되는 6.1일로 나누어 계산하였다(Robb 등, 1978., Blazak 등, 1993).

2) 정자의 기형검사

0.1 % Triton X-100이 포함된 0.9 % saline용액으로 정관에서 성숙된 정자를 추출 한 후 적정배율(약 50-100 배) 희석하였다. 광학현미경(X 200)을 이용하여 각 군당 100마리의 정자를 대상으로 머리의 기형(Cephalic dysplasia: Two head, small head)과 꼬리의 기형(Bent tail, cytoplasmic buding)을 조사하였다.

3) 혈청을 이용한 호르몬의 분석

13주간 시험물질을 노출시킨 후 실험동물로부터 전혈(whole blood)을 채혈한 후 원심분리기(2,000 rpm, 10분)를 이용 혈청(Serum)을 분리하고 이의 혈청(serum)을 사용 화학발광 면역(chemiluminescence immunoassay) 분석법인 Vitros Eci(enhanced chemiluminescence immunoassay, Johnson & Johnson, USA) 장비를 이용 Human Estradiol<pmol/L> 분석 전

Table 1. Concentration of thinner in the inhalation chamber during subchronic exposure

Groups	Concentration (ppm)			
	Establishment	Upper	Lower	Mean ± SD
Control	0	0.0	0.0	0.0 ± 0.00
040 ppm	40	71.1	23.6	40.2 ± 6.60
200 ppm	200	267.8	132.8	202.7 ± 23.37
1,000 ppm	1,000	1168.1	634.1	956.5 ± 151.01

용시약(Assay range : Male 19.7-242 pmol/L, Female 97.5-592 pmol/L(follicular phase), 685-1,404 pmol/L(pre-ovulatory peak),120-738 pmol/L(luteal phase), 19.7-141 pmol/L(post-menopausal female)을 사용 정량 분석하였으며, human testosterone<nmol/L> 분석 전용시약(Johnson & Johnson, USA, assay range : Male 2.49-28.2 nmol/L, Female 0.198-2.67 nmol/L)을 사용 testosterone을 정량분석 하였다.

4) 고환의 병리조직학적 검사

13주간 시험물질을 노출시킨 후 수컷 실험동물의 고환을 적출한 후 15 ㎖의 10% neutral buffered formalin(NBF)으로 12-24 시간 동안 고정시키고 고정된 고환을 4 mm 두께로 잘라 자동침투기를 이용해서 탈수, 투명, 침투 과정을 거친 후 파라핀 용액으로 블록을 만든 후 microtome(LEICA RM 1235)을 이용하여 4-6 ㎛ 두께로 박절하고 hematoxylin & eosin으로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

5) 성주기 검사

시험물질노출 4주 및 13주 후 암컷 실험동물에 대해 멸균된 생리식염수(0.2 ml)와 스포이드를 이용하여 반복적인 pipetting으로 질 내용물(vaginal smear)을 추출한 후 현미경(Nikon, ECLIPSE 50i, 200X - 400X)으로 관찰하였다. 성주기는 추출한 vaginal smear의 형태를 관찰한 후 참고문헌(Adler, 1981, Everett, 1989)에 제시된 각 주기별 vaginal smear의 표준 특징 Fig. 1을 기준하여 비교 확인하였으며, 4.5일 - 5.5일의 성주기를 나타내는 경우는 정상으로, 이 기간을 벗어나는 경우 비정상으로 판정하였다.

8. 시험물질의 물리화학적 특성 및 위험성 평가

시험물질 시너 012에 대한 물리화학적 특성 및 위험성 평가를 위하여 balance and density determination Kit 장비를 이용 KS M 0004「화학제품의 비중 측정방법의 천칭법」에 의한 비중 측정과, 녹는점 끓는점 시험장치 (Mettler Tolledo사, 스위스)를 이용 국제 시험규격인 EN Code「Part A.2 determination of physico-chemical properties (1.4.5 photocell detection)」에 의거

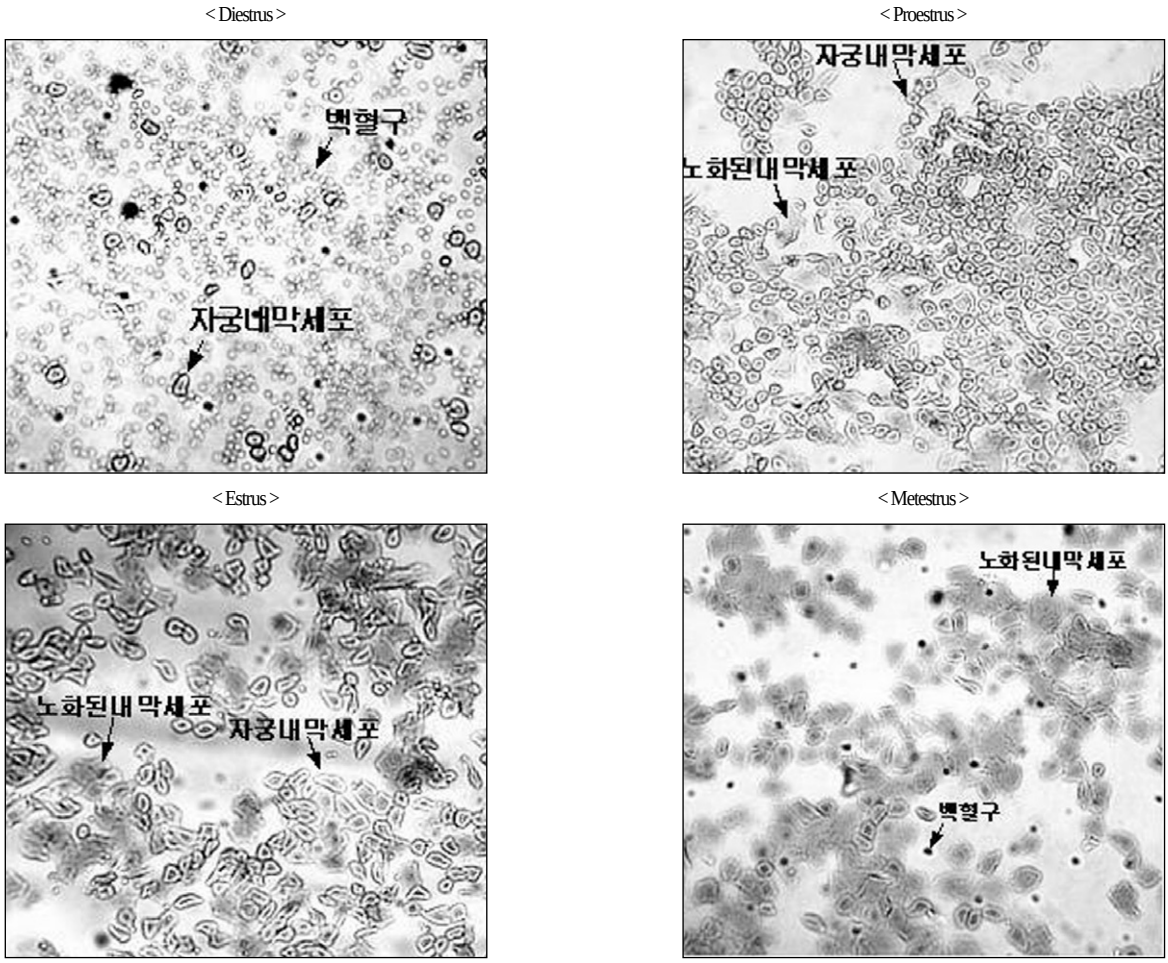


Figure 1. Magnification of vaginal smear during the estrous cycle

비점을 측정하였으며, Reid vapor pressure tester (HerZog사, 독일)를 이용 KS M ISO 3007「석유제품-증기압 시험 방법-리드법」을 이용 증기압을 측정하였다. 또한 밀폐식 인화점 시험기-TAG4 (Petrotest사, 독일)를 이용 시험규격 KS M 2010「원유 및 석유 제품 인화점 시험방법」에 의거 밀폐식에 의한 인화점을 시험하였으며, ZPA-3 Semi-Automatic Autoignition Tester(Petrotest사, 독일)를 이용 시험규격 DIN 51794「Determining the ignition temperature of petroleum products」를 이용 자연발화점과 TA2000 (TA instruments사, 미국)이용 한 열분해특성과 Flammable Range Apparatus (Chilworth사, 영국)를 이용 ASTM E 681-04「Standard test method for concentration limits of flammability of chemicals(vapors and gases)」시험규격에 의한 폭발한계점을 시험하였다.

9. 실험결과의 통계처리

각 검사 항복별 개체 수(실험동물 수) n=10이며 시험결과의 통계처리는 평균과 표준편차로 표기하고 동물의 체중, 장기별 무게 등은 대조군을 기준으로 Paired-Sample t-test를 이용 예비검정에서는 multiple comparison평가와 5 %($p<0.05$)의 신뢰한계로 검정하고 최종으로는 1 %($p<0.01$), 0.1 %($p<0.001$)의 신뢰한계로서 대조군과 노출군의 유의성을 확인하였다. 혈액검사는 sigmastat의 일원배치분산분석(One-way ANOVA)에서 실시하였으며 유의성이 인정된 자료는 dunnett 다중비교법을 이용 5 % 수준에서 유의차 검정을 하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 시험물질의 성분분석 결과

Gas chromatograph-mass selective detector(GC-MSD, Hewlett Packard 6890N)를 이용 시험물질의 조성을 분석한 결과 검출된 물질은 87종 이상 이었으며 이들 중 함유량이 0.2%(v/v) 이상의 높은 순으로 10종의 물질은 Table 2와 같았다. 이중 xylene (p-xylene, m-xylene)의 성분이 24.1 %로 가장 많았으며 다음으로 nonane, 1.2.3-trimethyl benzene, decane, toluene순이었으며 toluene의 경우 4.24 %를 함유하였다.

2. 실험동물의 임상증상 및 체중변화

시험물질의 노출에 따른 실험동물의 사망 유 · 무와 외모, 호흡, 배설, 활동성 등에 대한 임상증상을 관찰한 결과 대조군을 기준으로 시험물질 노출군의 특이적 임상 소견은 관찰되지 않았다. 또한 시험물질 노출에 따른 실험동물의 체중변화를 측정하였으며 그 결과를 Fig. 2와 같았다.

1,000 ppm 노출군의 경우 암, 수 모두 대조군을 기준으로 감소와, 각 노출군의 시험물질 노출농도 의존적 체중 감소의 경향을 보였다. 그러나 통계적 유의성($p<0.01$)은 인정되지 않았다.

Table 2. Analysis on chemical component in the thinner

No.	Chemical	Contents (%)	Remark
1	p-xylene	17.33	
2	m-xylene	6.77	
3	nonane	8.5	
4	1.2.3-trimethyl benzene	8.44	
5	decane	5.97	
6	toluene	4.24	
7	undecane	3.06	
8	3.6-dimethyl octane	2.65	
9	ethyl benzene	2.23	
10	1.2.3.4-tetrahydro naphthalene	0.28	
	The others	40.53	
	total	100	

total xylene: 24.1 %

3. 혈액 및 혈액 생화학적 검사결과

암 · 수 모두 부검하여 아래와 같은 항목에 대해 혈액을 검사하고 그 결과를 Table 3과 Table 4에 나타내었다. 검사결과 수컷 1,000 ppm군에서 평균 혈구 내 혈색소농도 MCHC(mean corpuscular hemoglobin concentration)의 유의성($p<0.01$)있는 증가를 보였으며, 평균 혈구 내 혈색소 MCH(mean corpuscular hemoglobin)의 경우 대조군을 기준으로 증가 경향을 보였으나 유의성은 관찰되지 않았으며, 기타 백혈구(white blood cell count, WBC), 적혈구(red blood cell count, RBC), 헤모글로빈(hemoglobin, HB) 등은 특이적 이상소견은 없었다.

또한 노출기간 완료 후 암 · 수 모두 부검하여 아래와 같은

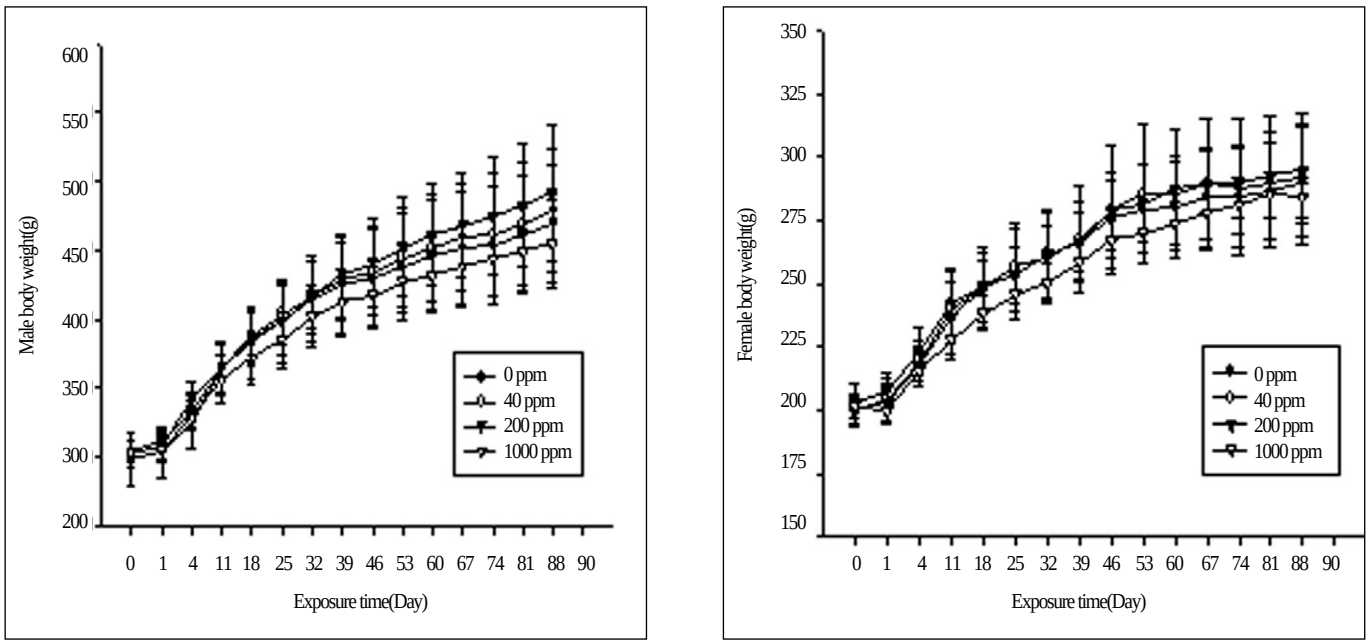


Figure 2. Changes of male and female rat body weight in Subchronic inhalation exposure

Table 3. Hematological analysis of male rat after thinner inhalation for 13 weeks

parameter	unit	Test group			
		control	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
WBC	K/㎕	5.28±0.56	5.12±1.18	5.60±1.24	5.34±1.10
RBC	M/㎕	8.73±0.56	8.83±0.62	8.68±0.79	8.60±0.49
HB	g/dℓ	13.88±0.40	14.06±0.81	14.05±0.55	14.58±0.52
HCT	%	39.83±2.20	39.89±2.89	38.88±3.05	38.63±1.87
MCV	fL	45.69±1.31	45.20±0.94	44.84±1.40	45.00±1.85
MCH	pg	15.97±1.01	15.95±0.58	16.28±1.15	17.00 ±0.70
MCHC	g/dℓ	34.92±1.58	35.30±1.31	36.25±1.81	37.54±1.68**
RDW	%	16.72±0.78	16.48±0.60	17.15±0.53	16.07 ±0.58
PLT	K/㎕	259.13±37.79	257.43±25.1	248.88±38.57	258.38±24.37
MPV	fL	5.40±0.59	5.08±0.84	5.35±0.45	5.54±0.83

All Values are expressed as mean ± SD

** : compare with 0 ppm $p<0.01$

WBC, white blood cell count (103/㎣); RBC, red blood cell count (106/㎣); HB, hemoglobin (g/dl);HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (μ3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); RDW, red cell distribution width (%); PLT, platlet (103/μ3); MPV, mean platelet volume (fL).

항목에 대해 혈액생화학적 검사를 하고 그 결과를 Table 5와 Table 6에 나타내었다.

혈액생화학적 검사결과 수컷 1,000 ppm군의 젖산 탈산소효소(lactate dehydrogenase, LDH)의 유의성($p<0.01$)있는 감소와 글루코스(glucose, GLU)의 유의성($p<0.01$) 있는 증가가 관찰되었으며, 암컷의 경우 1,000 ppm군에서 총 단백질(total protein, TP), 알부민(albumin, ALB)의 유의성($p<0.01$) 있는 증가와 글루코스(glucose, GLU)의 유의성($p<0.01$) 있는 감소가 관찰되었다.

Table 4. Hematological analysis of female rat after thinner inhalation for 13 weeks

parameter	unit	Test group			
		control	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
WBC	K/㎕	3.12±0.53	3.95±1.13	4.09±1.46	3.46 ±0.74
RBC	M/㎕	8.04±0.31	7.62±0.77	7.83±0.58	7.47±0.48
HB	g/㎗	14.14±0.55	14.48±0.59	14.19±0.54	13.63±0.87
HCT	%	40.20±1.68	38.54±3.74	39.74±2.48	37.07±3.05
MCV	fL	46.69±10.4	50.65±1.28	50.82±1.22	49.67±2.40
MCH	pg	17.58±0.85	19.20±2.17	18.24±1.70	18.30±1.04
MCHC	g/㎗	35.20±1.66	37.89±4.04	35.85±2.86	36.83±1.42
RDW	%	14.60±0.38	14.52±0.62	14.44±0.35	15.20±0.97
PLT	K/㎕	279.00±26.22	258.78±22.54	257.40 ±26.18	240.78±67.83
MPV	fL	6.25±0.91	5.75±1.05	6.42±1.02	5.90±1.59

All Values are expressed as mean ± SD

WBC, white blood cell count (103/㎣); RBC, red blood cell count (106/㎣); HB, hemoglobin (g/dl); HCT, hematocrit (%); MCV, mean corpuscular volume (㎛3); MCH, mean corpuscular hemoglobin (pg); MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (%); RDW, red cell distribution width (%); PLT, platlet (103/㎛3); MPV, mean platelet volume (fL).

Table 5. Biochemical analysis of male rat after thinner inhalation for 13 weeks

parameter	unit	Test group			
		control	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
TP	㎎/㎗	6.88±0.40	7.12±0.40	7.10±0.46	7.08±0.41
ALB	㎎/㎗	4.30±0.15	4.40±0.17	4.42±0.19	4.49±0.12
BUN	㎎/㎗	14.92±2.63	15.12 ±1.361	15.37 ±1.48	16.13±2.07
CRTN	㎎/㎗	0.69±0.04	0.72±0.07	0.63±0.09	0.64±0.06
T-BIL	㎎/㎗	0.10±0.01	0.10±0.01	0.12±0.04	0.10±0.01
GPT	IU/L	46.50±10.66	42.38±14.27	58.38±48.81	40.88±20.77
GOT	IU/L	107.50±20.18	107.25±16.46	105.38±51.74	78.38±27.70
LDH	IU/L	1760.63±840.22	1749.29 ±351.97	1140.25±814.95	531.6±401.1**
ALP	IU/L	266.63±47.39	307.75±70.55	332.88±45.85	316.00 ±61.55
GLU	㎎/L	120.43 ±16.82	125.60 ±7.83	140.00±20.97	144.29 ±8.16**
T-CHO	㎎/㎗	76.88±19.17	83.50±22.62	77.63±11.59	77.13±20.63

All Values are expressed as mean ± SD

** : compare with 0ppm $p<0.01$

TP, total protein (㎎/㎗); ALB, albumin (㎎/㎗); BUN, urea nitrogen in blood (㎎/㎗); CRTN, Creatinine (㎎/㎗); T-BIL, total bilirubin (㎎/㎗); ALT, alanine aminotransferase (u/ℓ); AST, aspartate aminotransferase (u/ℓ); LDH, lactate dehydrogenase (u/ℓ); ALP, alkaline phophatase (u/ℓ); GLU, glucose (㎎/㎗); T-CHO, total cholesterol (㎜ol/ℓ).

Table 6. Biochemical analysis of female rat after thinner inhalation for 13 weeks

parameter	unit	Test group			
		control	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
TP	㎎/dℓ	7.36±0.47	7.68±0.57	7.76±0.60	8.40±0.68**
ALB	㎎/dℓ	4.54±0.19	4.65±0.24	4.64±0.24	5.02±0.29**
BUN	㎎/dℓ	15.29±1.64	17.84±2.48	17.44±3.84	16.76±2.56
CRTN	㎎/dℓ	0.66±0.06	0.66±0.06	0.63±0.05	0.65±0.06
T-BIL	㎎/dℓ	0.10±0.01	0.10±0.01	0.10±0.01	0.13±0.07
GPT	IU/L	54.67±40.02	42.89±7.87	57.00±19.59	68.56±50.88
GOT	IU/L	106.89±40.21	96.89±27.99	107.78±17.35	123.34±58.05
LDH	IU/L	1216.23±707	1148.45±123	1001.56±600	958.67±591
ALP	IU/L	230.78±58.46	255.78±60.17	207.12±31.30	173.45±55.86
GLU	㎎/L	131.34±14.17	120.89±15.90	118.45±13.6	112.23±9.8**
T-CHO	㎎/dℓ	95.45±13.87	97.34±12.80	105.45±15.08	113.89±25.01

All Values are expressed as mean ± SD
** : compare with 0ppm p<0.01
TP, total protein (㎎/dℓ); ALB, albumin (㎎/dℓ); BUN, urea nitrogen in blood (㎎/dℓ); CRTN, Creatinine (㎎/dℓ); T-BIL, total bilirubin (㎎/dℓ); ALT, alanine aminotransferase (u/ℓ); AST, aspartate aminotransferase (u/ℓ); LDH, lactate dehydrogenase (u/ℓ); ALP, alkaline phophatase (u/ℓ); GLU, glucose (㎎/dℓ); T-CHO, total cholesterol (㎜ol/ℓ).

4. 장기 중량변화

시험물질 노출에 따른 시험농도별 실험동물의 장기중량 변화를 측정한 결과 Table 7, 8과 같았다. 수컷의 경우 200 또는 1,000 ppm군에서 심장, 폐장, 신장, 간장, 뇌의 유의성 (p<0.01)있는 중량의 증가와 암컷 노출군의 경우 1,000 ppm군에서 신장 및 간장의 유의성 있는 장기 중량의 증가 결과를 보였다.

Table 7. Relative organ weights of male rat after thinner inhalation for 13 weeks

Organ	Relative organ weights of male rat			
	0 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
Thymus	0.098±0.029	0.094±0.027	0.103±0.021	0.098±0.012
Heart	0.254±0.025	0.274±0.018	0.329±0.030**	0.309±0.027**
Trachea	0.048±0.011	0.049±0.012	0.056±0.006	0.056±0.010
Spleen	0.153±0.022	0.160±0.023	0.232±0.143	0.166±0.011
Lung L	0.107±0.012	0.110±0.011	0.124±0.010**	0.120±0.012
Lung R	0.209±0.025	0.208±0.019	0.228±0.022	0.229±0.021
Kidney L	0.269±0.022	0.316±0.041	0.368±0.042**	0.361±0.150*
Kidney R	0.263±0.026	0.311±0.032	0.358±0.040**	0.414±0.051**
Liver	2.339±0.256	2.500±0.326	2.770±0.486**	2.931±0.264**
Brain	0.471±0.011	0.484±0.022	0.550±0.014**	0.554±0.020**

All Values are expressed as mean ± SD
* : compare with 0 ppm p<0.05
** : compare with 0 ppm p<0.01

Table 8. Relative organ weights of female rat after thinner inhalation for 13 weeks

Organ	Relative organ weights of male rat			
	0 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
Thymus	0.122±0.025	0.122±0.013	0.123±0.023	0.124±0.022
Heart	0.327±0.030	0.321±0.024	0.331±0.041	0.329±0.038
Trachea	0.076±0.026	0.076±0.022	0.082±0.011	0.076±0.013
Spleen	0.174±0.018	0.190±0.027	0.194±0.017	0.195±0.019
Lung L	0.149±0.018	0.146±0.009	0.142±0.003	0.157±0.011
Lung R	0.267±0.025	0.275±0.031	0.285±0.014	0.286±0.024
Kidney L	0.301±0.023	0.317±0.027	0.316±0.020	0.356±0.022**
Kidney R	0.296±0.026	0.319±0.027	0.309±0.016	0.360±0.023**
Liver	2.410±0.125	2.428±0.161	2.440±0.225	2.911±0.266**
Brain	0.786±0.062	0.777±0.072	20.778±0.043	0.795±0.029

All Values are expressed as mean ± SD
** : compare with 0 ppm $p<0.01$

5. 생식기에 미치는 영향

1) 정자수 및 일일 정자생산량 검사 결과

정자수와 일일정자생산량을 조사한 결과는 Table 9, 10과 같다. 시너 노출 13주 후 각 실험군의 정자수와 일일정자생산량은 200 ppm 노출 군에서 가장 높았으며, 1,000 ppm, 40 ppm, 대조군의 순이었다. 노출농도에 따른 정자수와 일일정자생산량은 대조군과 노출군간 노출농도에 따른 유의성 변화는 없었다.

2) 정자의 기형검사 결과

수컷동물의 부고환 내 정자를 추출한 후 정자 머리와 꼬리

Table 9. Analysis of sperm count in the rat after thinner inhalation for 13 weeks

(× 10 /g: Mean±S.D)

parameter	Exposure concentration of thinner			
	0 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
Sperm count	4.43±0.44	4.48±0.23	4.97±0.45	4.62±0.28

All Values are expressed as mean ± SD

Table 10. Analysis of daily sperm production in the rat after thinner inhalation for 13 weeks

(X106/g: Mean±S.D)

parameter	Exposure concentration of thinner			
	0 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
Daily sperm production	7.02±0.70	7.12±0.37	7.89±0.72	7.34±0.45

All Values are expressed as mean ± SD

Table 11. Analysis of abnormal sperm in the rat after thinner inhalation for 13 weeks

parameter	Exposure concentration of thinner			
	0 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
Abnormal sperm(%)	14.27±2.76	15.53±0.91	17.07±4.24	20.67±2.45*

All Values are expressed as mean ± SD * $p<0.05$

의 기형 등을 관찰하였다. 결과 각 노출 군에 일부의 소두부(small head)와 비정형두부(amorphous head), 이중두부(double heads), 두부각도과다(excessive hook), 두부각도과소(blunt hook) 등 두부기형과 미부접힘(folded tail), 미부단소(short tail) 및 미부탈락(detached tail)등의 미부기형 포함한 기형정자가 관찰되었으며, Table 11과 같이 시험물질의 노출에 기인된 정자기형의 차이는 대조군에 비해 1,000 ppm군에서 유의한 ($p<0.05$) 증가 경향을 보였다.

3) 혈청을 이용한 호르몬 분석 결과

실험동물의 혈액으로부터 혈청을 분리하고 혈청을 이용 estradiol, testosterone을 분석한 결과 Table 12와 같이 나타났으며 testosterone의 경우 특이적 변화나 노출 농도에 따른 유의성은 없었다. 그러나 estradiol의 경우 Fig. 3과 같이 노출농도에 따라 농도 의존적으로 estradiol의 농도가 감소하는 경향을 보였다.

4) 고환의 병리조직 검사

조직병리표본을 제작하여 Fig. 4와 같이 조직학적 병변의 이상 유 · 무를 검경한 결과 대조군과 1,000 ppm의 고용량군의 고환에서 곡세정관과 간질조직의 병변 등 정자발생에 영향을 미치는 조직학적 병변이나 이상소견이 관찰되지 않아

Table 12. Hormone analysis of rat after thinner inhalation for 13 weeks

parameter	Sex	Exposure concentration of thinner			
		control	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
Estradiol	Male	18.86±3.67	18.13±3.73	20.24±3.29	18.40±4.00
(pmol/L)	Female	25.12±10.07	21.50±10.47	20.83±7.29	16.89±8.11
Testosterone	Male	3.67±1.72	2.16±2.41	1.57±1.47	3.01±1.54
(nmol/L)	Female	0.60±0.18	0.53±0.20	0.63±0.24	0.48±0.25

All Values are expressed as mean ± SD

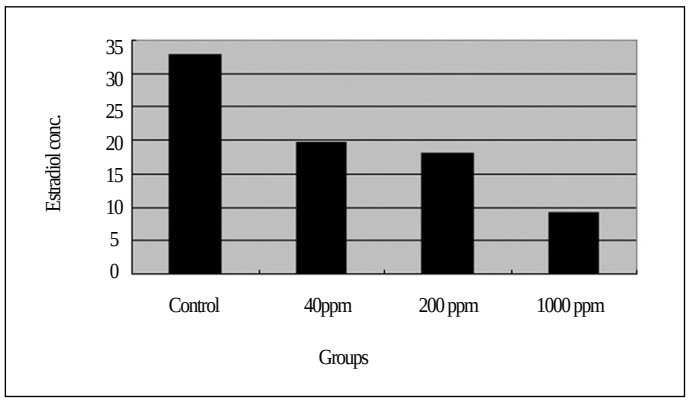


Figure 3. Serum estradiol concentration of met-estrus stage according to the thinner exposure condition

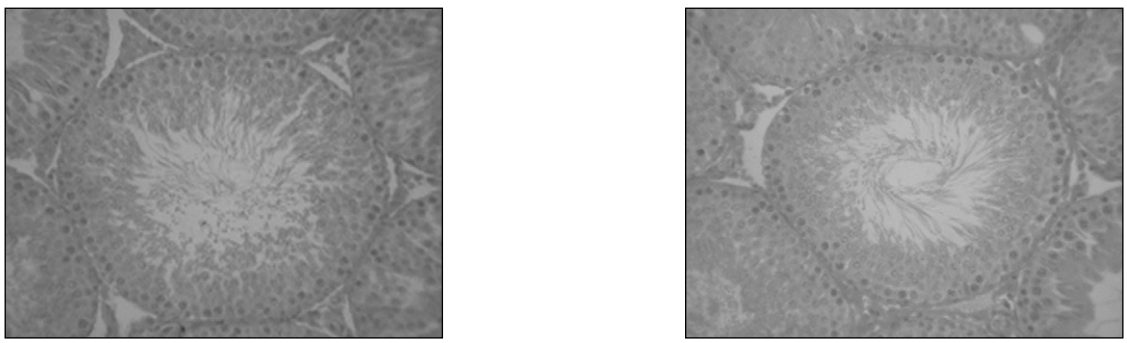


Figure 4. Testis of a control and 1,000 ppm normal appearance rat, normal appearance

고환의 시험물질 노출에 의한 병리조직학적 영향은 인정되지 않았다.

5) 성주기 조사결과

시험물질 노출에 의한 성주기의 영향을 조사하기 위해 시험물질 노출 전 실험동물 암컷 랫트(42마리)에 대해 성주기 조사 결과 40마리는 규칙적인 성주기를 나타내었으나 2마리는 불규칙 성주기를 나타내어 이 2마리는 시험대상에서 제외한 40마리를 시험동물로 하여 시험물질 노출 4주와 13주 후에 조사된 성주기는 Table 13과 같았다.

4주 노출 후의 성주기는 대조군을 기준으로 노출 군에 유의성이 없었으나 1,000 ppm 노출 군에서 불규칙 개체가 1례가 관찰되었으며, 노출 13주 후의 조사결과는 대조군에 비해 시험물질 노출 군에서 성주기가 길어지는 경향과 40 ppm과 1,000 ppm 군의 경우 통계적으로 유의하게($p<0.01$) 증가하였다.

6. 시험물질의 물리화학적 특성 및 위험성 평가 결과

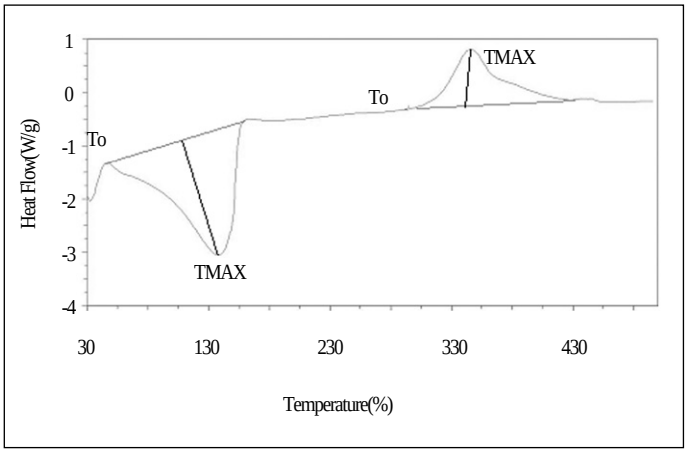
1) 물리화학적 특성

시험물질을 KS M 0004「화학제품의 비중 측정방법의 천칭법」에 의한 비중을 측정(n=11)한 결과 0.793±0.001(신뢰수준 95 %) 이었으며, 비점은 155.8±0.12 ℃(신뢰수준 95 %), KS M ISO 3007「석유제품-증기압 시험 방법-리드법」에 의한 시험물질의 증기압은 2.1±0.35 kPa(신뢰수준 95 %), KS M 2010「원유 및 석유 제품 인화점 시험방법」의 밀폐식 방법에 의한 인화점은 34.5±0.5 ℃ (TCC: Tag Closed Cup, 신뢰수준 95 %), 독일 DIN 51794「Determining the ignition temperature of petroleum products」법에 의한 자연발화점은 최고온도는 286 ℃, 최저온도는 284 ℃로 측정되었으며, 이의 측정결과를 5 ℃단위로 절하하는 DIN 51794규정에 의거 자연발화점은 280 ℃로 평가되었다.

Table 13. Analysis of the estrous cyclicity and amenorrhea in the rat after thinner inhalation for 4 weeks and 13 weeks*

parameter	Exposure concentration of thinner			
	0 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
4 week-exposure group (days)	4.40 ± 0.52	4.60 ± 0.39	4.40 ± 0.52	4.56 ± 0.39
Amenorrhea	0	0	0	0
13 week-exposure group (days)	4.35 ± 0.53	5.20 ± 0.75*	4.90 ± 1.02	5.31 ± 0.65*
Amenorrhea	0	0	0	0

Compared with control * $p<0.01$



To(onset temperature)
TM(Maximum temperature)
Q(Total Heat of generation)

Figure 5. Endothermic and exothermic character of thinner

2) 위험성 평가

시험물질의 화재폭발에 의한 위험성을 평가하기 위하여 TA2000 (TA instruments사, 미국)을 이용 온도의 변화에 따른 시험물질의 열분해 특성을 평가 한 결과 흡열 및 발열의 Peak의 특성은 아래 Fig. 5, Table 14와 같은 결과를 나타내었다.

흡열의 경우 To는 47.5 ℃, TM은 138.7 ℃, 열 변화량 Q는 371.4 J/g이었으며, 발열의 경우 To는 290.0 ℃, TM은 345.3 ℃, 열 변화량 Q는 159.1 J/g이었다. 온도 및 열량 변화 곡선에서 흡열은 시험물질(Sinner)의 상변화(증발)에 의한 잠열변화에 기인하는 것으로 해당되며 시료의 구성성분 중 저 비점의 끓는점(138 ℃) 부근에서 최대 peak를 보였으며, 이후 290 ℃부터 발열을 나타내기 시작하였으며 이는 증발된 해당 시료의 분해에 의한 것으로 판단되었다. 또한 폭발한계(LFL, UFL)를 평가하기 위해 시험물질을 ASTM E 681-04「Standard test method for concentrationlimits of flammability of chemicals(Vapors and gases)」시험규격에 의거 시험결과 폭발 하한계(LFL: Lower Flammable Limits)는 48 ㎎/L, 폭발 상한계(UFL: Upper Flammable Limits)는 214 ㎎/L이었다.

Ⅳ. 고 찰

혼합 유기용제인 시너(thinner)는 주로 페인트, 도료의 희석제나 유기화합물의 용매 또는 금속 세척제로 많이 사용되기 때문에 강한 유기물질의 용해력을 가지고 있으며, 도장의 경우 도막에 휘발성분을 남기지 않고 빠르게 증발되어야 하는 성질을 가져야 하는 특성을 만족하기 위해 도장 및 세척방식의 개선에 따라 혼합물의 구성과 사용방법이 변화되어 왔으며, 19세기말 까지는 주로 탄화수소 및 알코올류가 사용되었으나(Winder 등, 1995), 최근에는 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 에스테르, 케톤, 알코올, 에테르 화합물 등 다양한 물질로 구성되어 있으며, 취급 량은 70만 톤에 이르고 있다(김현중, 2007).

최근 우리나라에는 200여종의 시너가 시판되고 있으며, 백남원 등(1998)은 국내 유통되는 108종의 시너를 조사 분석한 결과 20여종의 물질이 포함되어 있었으며 한 제품 당 5-6가지의 일반적 유기용제의 물질로 구성되어 있었으며 성분 중에서 가장 많이 검출된 물질은 톨루엔, 크실렌 및 에틸벤젠으로 60종 이상에서 검출되었고, 메틸이소부틸케톤, 셀로솔브아세테이트, 부틸셀로솔브 및 부틸아세테이트, 아세톤, 노르말 헥산, 사이클로헥산, 헵탄, 메틸사이클로헥산, 옥탄, 노난 및 기타 미량물질로 검출되었다고 보고하였다.

이러한 물질들에 대한 생식독성의 영향연구로는 글리콜에테르, 2-메톡시와 2-에톡시에탄올에 의해 유발된다는 것으로 알려져 왔는데, 이들은 최기형성과 고환독성을 유발하는 것으로 에틸렌글리콜을 사용하는 반도체 제조 여성 근로자에서 자연유산과 조산, 임신능력 저하의 위험이 증가함이 보고되었으며(Correa 등, 1996), 시너 등 혼합 유기용제에 고농도 노출된 임신부에서 자연유산의 위험성이 증가함은 알려져 있으나 이러한 노출이 유발하는 기형의 형태나 특이적 증후군을 발견할 수는 없었다고 보고하였다(Correa 등, 1996).

또한 생식독성 관련으로 성주기 이상에 관한 연구로는 톨루엔을 포함하여 벤젠, 크실렌 등은 고농도 장기노출시 비정상적인 자궁출혈과 성주기 이상의 원인이 된다는 보고(Zielhuis 등, 1989; Ng 등, 1992)가 있으며, 트리클로로에틸렌에 폭로된 드라이클리닝 사업장 여성근로자들의 일부에서 불규칙적 월경주기, 과다월경, 월경통, 월경전 증후군(premenstrual syndrome)등의 이상(Zielhuis 등, 1989)과 Hydrocarbon에 노출되는 가솔린 취급 근로자들 중 40세 이상 여성근로자들에서 유의하게 높은 과다월경 증상의 보고(Panova, 1976)도 있으며, 전기 절연체를 생산하는 여성 근로자들에서 빈발월경, 월경통, 불규칙한 월경주기가 대조군에 비해 더 많이 발생한다는 보고(Syrovadko 등, 1973) 등으로 혼합유기용제인 시너에 의한 성주기 이상의 가능성은 제시하였으나 실험동물을 이용한 이의 규명 연구는 매우 제한적이었다.

최근 10년간 우리나라 유기용제에 취급에 따른 직업병 발생사례(산업안전보건연구원, 2007)를 보면 혼합 유기용제 또는 시너를 사용한 도장작업 근로자들에서 신경독성 관련의 직업병이 발생하였으며 건강장해 요인은 중추신경독성이 9건으로 가장 많았으며 다음으로 만성독성 뇌병증(소뇌증후군 포함) 4건, 근위축성 측삭 경화증 1건, 파킨슨 증후군이 1건, 후각소실이 1건 등이었다.

따라서 이와 관련으로 혼합 유기용제 시너의 독성 잠재력을 조사하기 위해 국내 유통량이 많으며 건축용 도료의 용제로 많이 사용되나 독성평가 자료가 부족한 시너 012를 랫트에 13주간 전신반복 노출하여 생식기를 중심으로 한 생식독성 관련성을 시험하였다.

Table 14. Endothermic and exothermic values of thinner

Item	Endothermic heat			Generate heat		
Unit	To[℃]	TH[℃]	Q[J/g]	To[℃]	TH[℃]	Q[J/g]
값	47.5	138.7	371.4	290.0	345.3	159.1

결과 시험물질 노출 군에서 특이적 임상증상은 관찰되지 않았으며, 체중변화의 경우 1,000 ppm 군의 경우 통계학적 유의성은 없었으나 시험물질의 노출 농도 의존적으로 체중 증가의 억제경향이 암 · 수 모두에서 나타나 시험물질의 노출에 의한 유해 소견으로 판단되었다.

혈액학적 검사결과에서는 수컷 1,000 ppm 군에서 평균 혈구 내 혈색소 농도(MCHC)가 증가되었으며, 혈액생화학적 검사결과에서도 수컷 1,000 ppm 군에서 젖산 탈산소효소(LDH)의 감소와 글루코스(GLU)의 증가, 그리고 암컷 1,000 ppm 군에서 관찰된 총 단백질(TP)와 알부민(ALB)의 증가 및 글루코스(GLU)의 유의한 감소경향이 나타났으며, 이는 시너의 고농도(1,000 ppm) 장기노출(13주간)에 있어 랫트에 혈액 및 혈액생화학적으로 유의성p<0.01) 있는 영향을 나타내었다.

장기중량 측정결과에서는 수컷 200 및 1,000 ppm 군에서 관찰된 심장과 뇌의 중량 증가, 그리고 수컷 200 ppm 군에서 관찰된 폐의 중량 증가는 시험물질 노출농도의 농도의존성이 결핍되었거나 암컷동물에서는 증가소견이 관찰되지 않아 시험물질의 노출과는 관련이 없는 변화로 판단하였다. 반면, 수컷 200 및 1,000 ppm 군과 암컷 1,000 ppm 군에서 관찰된 신장과 간장의 중량증가는 암 · 수 모두 노출농도 의존적인 증가를 나타낸 것으로 보아 시험물질인 시너의 노출영향이 주요 원인인 것으로 판단되었으며, 조직병리검사 결과에서는 간장을 포함한 암 · 수 1,000 ppm 군에서 관찰된 조직학적 이상소견들은 암 · 수 대조군의 결과와 비교할 때 발생빈도와 변화정도에 있어서 시험물질의 흡입노출에 따른 차이가 인정되지 않았으며 또한 이들 소견은 정상적인 Fischer 344 랫트에서도 흔히 관찰되는 소견(강진석 등, 2001), Boorman 등, 1990; Greaves, 1990; Haschek과 Rousseaux, 1998; Kim 등, 2006)이어서 시험물질의 노출과는 관련이 없는 자연발생적 소견(spontaneous findings)으로 판단되었다.

따라서 본시험물질은 13주간 반복흡입노출시 1,000 ppm 이하 농도에서 주요장기의 변성 등 병리조직학적 이상은 초래하지 않는 것으로 판단되었으며, 유해성은 노동부고시 2008-1호 급성흡입독성물질 유해성 3종($500<LC_{50}\leq 2,500$ ppm/4hr, rat)이상의 물질로 평가되었다.

그리고 시험물질 노출에 따른 생식독성의 관련성 검토를 위해 성주기 변화검사 및 혈청을 이용한 호르몬을 분석하였으며 성주기 관찰은 휴지기(disturbs)가 4일 이상 지속되거나 배란기(estrus)가 3일 이상 지속, 또는 휴지기, 배란전기(proestrus), 배란기기 및 배란후기(metestrus)의 주기순서가 규칙적이지 않은 개체는 불규칙 성주기로 판정하였으며(Goldman과 Marr, 2003), 이는 정상적인 렛트의 성주기가 4~6일로 알려져 있는 문헌(Davis 등, 2001)을 토대로 하였다.

검사결과 대조군에 비해 시험물질에 노출된 실험군 일부(5 %)에서 불규칙성 성주기를 나타내었으며, 1,000 ppm군의 경우 정상적 성주기 범위(4-6일)에는 포함되었으나 대조군을 기준으로 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내어 시험물질 노출에 따른 암컷의 성주기에 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 또한 대조군과 노출군의 혈청 estradiol 농도를 비교한 결과 대조군을 기준하여 노출군의 유의성은 인정되지 않았으나 시험물질 노출 농도에 비례하여 estradiol 농도가 감소되는 경향을 보였으며 이는 시험물질 구성성분에는 생식기능에 영향을 미치는 크실렌과 에틸벤젠을 포함한 방향족화합물이 포함되어 있으며, Yilmaz 등(2001; 2006)의 연구에서도 톨루엔의 투여에 따른 테스토스테론의 감소작용과 유사하여 시험물질이 혈청 estradiol 농도 및 성주기교란에 영향을 미치는 것으로 판단하였다.

그러나 수컷의 경우 40 ppm과 200 ppm 군에서 암컷의 경우와 동일하게 혈청 테스토스테론의 농도가 감소되는 경향을 보였으나 1,000 ppm 군에서 혈청테스토스테론의 농도가 다시 증가되어 농도 의존성이 없었다. 따라서 시너 노출에 의한 혈청 테스토스테론 농도 감소는 가역적인 현상이고 성별에 따라 다르며 다양한 생체의 방어 기전이 나타날 가능성이 있을 것으로 사료되었으며, 시험물질 노출에 따른 정자 수의 변화에는 특이적 영향을 미치지 않았으나 대조군에 비해 노출군에서 농도 의존적 기형정자의 수가 의미 있게 증가되는 경향을 보였으며 1,000 ppm군의 경우 유의성(p<0.05)을 보였으며 이는 고농도 장기노출시 정자형성(spermatogenesis) 과정뿐만 아니라 정자완성(spermiogenesis) 과정에도 영향을 미치는 것으로 예측되었으나 기형정자의 증가가 실제로 생식기능에 미치는 영향을 확인하기 위하여 시험물질 노출 후 교미를 통한 수정 및 발생학적 조사가 추가되어야 한다.

또한 본 시험물질의 물리화학적 특성으로 하여 비점 155.8 ℃,증기압 2.1 kPa, 인화점 34.5℃, 자연발화점 280℃이었으며 화재 폭발 등 열분해 특성은 흡열의 경우 371.4 J/g, 발열일 경우 159.1 J/g, 폭발 하한계는 48 mg/l, 폭발 상한계는 214 mg/l 는 노동부고시 제2008-1호 “화학물질의 분류 · 표시 및 물질안전보건자료에 관한기준”에 의거 폭발성물질 등급 1.2류 및 인화성액체 3류(23-60 ℃)에 해당되었으며 취급부주의에 의한 증기 누출의 경우 스파크나 불꽃에 의해 화재폭발의 가능성이 높은 위험성 잠재 물질로 평가되었다.

Ⅴ. 결 론

방수용 바닥 도장이나 일반 외벽 유성 페인트의 용제로 가장 많이 사용되는 도료용 에나멜페인트 희석제 시너(thinner)

012에 대하여 유해 · 위험성의 문헌조사와 이를 시험물질로 물리화학적 특성시험 및 위험성을 평가하고, 랫트를 이용 1일 6시간, 주 5일, 13주 전신반복 노출시험을 통하여 물질의 위험특성과 흡입독성을 중심으로 생식기에 미치는 영향 연구를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 임상검사, 체중변화에서 특이적 소견은 없었으나, 200, 1,000 ppm군에서 혈액학적 및 심장, 신장, 간장, 뇌 중량의 노출농도 의존적 유의성($p<0.01$) 있는 변화가 있었다. 그러나 병리조직검사에서 호흡기를 포함 폐장, 신장, 심장, 간장 등에서 특이적 병변은 관찰되지 않아 표적장기 전신독성물질로는 분류되지는 않았으며 노동부고시 제2008-1호 "화학물질의 분류 · 표시 및 물질안전보건자료에 관한기준"에 의거 급성독성 구분3($500<LC_{50}\leq 2,500$ ppm/4hr, rat) 이상의 물질에 해당되었다.

2) 생식기에 미치는 영향검토에서 수컷 1,000 ppm 군의 경우 유의성($p<0.05$) 있는 정자의 기형성 증가 경향과 암컷 1,000 ppm군에서 유의성($p<0.01$) 있는 성주기의 지연, 혈청을 이용한 호르몬분석에서 estradiol의 농도 의존적 감소경향 등으로 시험물질에 의한 고농도 장기노출시 생식독성의 영향이 있는 것으로 판단되었으며, 그러나 정소의 무게변화나 정자수의 감소 및 병리조직학적 괴사 등 이상소견은 관찰되지 않아 강한 유해물질로 평가되지는 않았다.

3) 시험물질의 물리화학적 특성시험 결과 비중 0.793, 비점 155.8 ℃,증기압 2.1 kPa, 인화점 34.5℃, 자연발화점 280℃이었으며 화재 폭발 등 열분해 특성은 흡열의 경우 371.4 J/g, 발열일 경우 159.1 J/g, 폭발 하한계는 48 mg/l, 폭발 상한계는 214 mg/l 이었으며 이는 노동부고시 제2008-1호에 의거 폭발성물질 등급 1.2류 및 인화성액체 3류(23-60 ℃)에 해당되었다.

REFERENCES

강진석, 남기택, 박인승, 안병우, 양기화 등. 독성병리학 도감. 청구문회사; 2001. (80-81쪽)

김현중. 친환경 건축자재 및 석면기술. 대한석면관리협회. 2007;10-12

노동부. 화학물질의 분류 · 표시 및 물질안전보건자료에 관한 기준(노동부고시 제2008-1호), 노동부. 2008

백남원, 윤충식, 조경이, 정회명. 우리나라에서 사용되고 있는 일부 시너의 구성성분에 관한 연구, 한국산업위생학회지 1998;8(1):105-114

산업안전보건연구원. 직업병심의사례. 1996-2006

한국산업안전공단. 물질안전보건자료(MSDS), 안전보건정보서비스 (KOSHA NET), http://www.kosha.net/shdb/msds/main.jsp. 2006.

Baydas G, Ozveren F, Tuzcu M, Yasar A. Effects of thinner exposure on the expression pattern of neural cell adhesion molecules, level of lipid peroxidation in the brain and cognitive function in rats. Eur J Pharmacol. 2005 Apr 11;512(2-3):181-7.

Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA Jr, Mackenzie WF. 1990: Pathology of the Fischer rat. Reference and atlas. San Diego, CA: Academic Press.

Burmistrov SO, Arutyunyan AV, Stepanov MG, Oparina TI, Prokopenko VM. Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain. Bull Exp Biol Med. 2001 Sep;132(3):832-6.

Correa et al. Ethylene glycol ether and spontaneus abortion and subfertilty. Am J of Epidem. 1996:143:707-717

Davis BJ, Travlos G and McShane T. (2001): Reproductive endocrinology and toxicological pathology over the life span of the female rodent. Toxicol. Pathol., 29, 77-83.

Goldman JM and Murr AS. (2003): Dibromoacetic acid-induced elevations in circulating estradiol: Effects in both cycling and ovariectomized/steroid-primed female rats. Reprod. Toxicol., 17, 585-592.

Greaves P. 1990: Histopathology of preclinical studies: Interpretation and relevance in drug evaluation. New York: Elsevier.

Haschek WM, Rousseaux CG. 1998: Fundamentals of toxicologic pathology. San Diego, CA: Academic Press.

Kim HY, Lee SB, Chung YH, LimCH, Yu IJ, Park SC, Shin JY, Kim SH, Shin DH, Kim JC. 2006: Evaluation of subchronic inhalation toxicity of dimethyl disulfide in rats. Inhal Toxicol, 18:395-403.

Ng TP, Foo SC, Yoong T. Menstrual function in workers exposed to toluene. Br J Ind Med. 1992;49:799-803.

OECD. OECD Guideline for Testing of Chemicals, TG 413, Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study. Paris, France; 1996.

OECD. OECD Guideline for Testing of Chemicals Draft Proposal for a New Guideline : Acute Inhalation Toxicity - Fixed Concentration Procedure; 2004.

Panova Z. Menstrual and reproductive functions and gynaecological morbidity in women occupational exposed to petrol[translation]. Letopisi Na Higienno-Epidemiologicnata

Sluzba 1976;20:53-56.

Syrovadko ON, Skornin VF, Pronkova YeN, et al. Influence of working conditions on the state of health and certain specific functions of women working with white spirit. Gig Tr Prof Zabol 1973;6:5-8.

Winder C, Ng S. The problem of variable ingredients and concentration of solvent thinners. Am Ind Hyg assoc J. 56:1225-1228,1995

Yamada K. Influence of lacquer thinner and some organic solvents on reproductive and accessory reproductive organs in the male rat. Biol Pharm Bull. 1993 Apr;16(4):425-7.

Yilmaz B, Canpolat S, Sandal S, Akpolat N, Kutlu S, Ilhan N, Kelestimur H. Paint thinner exposure inhibits testosterone synthesis and secretion in a reversible manner in the rat. Reprod Toxicol. 2006 Nov;22(4):791-6.

Yilmaz B, Kutlu S, Canpolat S, Sandal S, Ayar A, Mogulkoc R, Kelestimur H. Effects of paint thinner exposure on serum LH, FSH and testosterone levels and hypothalamic catecholamine contents in the male rat. Biol Pharm Bull. 2001 Feb;24(2):163-6.

Zielhuis GA, Gijsen R, van der Guiden JWD. Menstrual disorders among dry-cleaning workers. Scand J Work Environ Health. 1989;15:238-44.