

## 만성적인 저 농도 톨루엔 노출이 세포성면역 기능에 미치는 영향

장승희 · 최윤정 · 김기웅\*

한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원

### Influence of Chronic Low-Level Exposure to Toluene on Cell-Mediated Immunity

SeungHee Jang · Yun-Jung Choi · Ki-Woong Kim\*

Occupational Safety and Health Research Institute, Korea Occupational Safety and Health Agency

#### ABSTRACT

**Objectives:** This study aimed to evaluate the effects of low-level exposure to toluene on T lymphocytes subpopulations.

**Methods:** The study lasted from April to October 2010. The subjects were 390 male workers, among whom 137 were chronically exposed to toluene in video-tape manufacturing factories and 253 were controls had never been occupationally exposed to hazardous chemicals. The subpoupulations of CD4+, CD8+, CD16+(Natural killer cells) and total(CD3+) T lymphocytes were examined by two-color staining using monoclonal antibodies. The general and job characteristics of subjects were assessed through a self-administered questionnaire.

**Results:** There was no significant difference in general and job characteristics between both groups. No significant difference in lipid peroxide level was observed between the control and exposed workers, but the concentration of hydrogen peroxide was significantly higher in the exposed workers. The numbers of CD16+ T lymphocytes in controls were significantly higher than those in exposed workers, but no significant differences were found in CD4+, CD8+ and CD3+ T lymphocytes. Hydrogen peroxide levels showed a significantly negative correlation with CD8+( $r = -0.29$ ,  $p < 0.01$ ), CD16+( $r = -0.56$ ,  $p < 0.01$ ) and CD3+( $r = -0.22$ ,  $p < 0.01$ ), and toluene levels was significantly negative correlated with CD3+( $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Our results suggest that chronic low-level exposure to toluene affects cell-mediated immunity and the effects might mediate through ROSs(Reactive Oxygen Species) such as hydrogen peroxide.

**Key words :** Toluene, T lymphocytes subpopulations, ROSs, Workers

## I. 서 론

톨루엔(Toluene, CAS No., 108-88-3)은 하나의 벤젠 고리를 가진 방향족탄화수소(Monocyclic Aromatic Hydrocarbon, MAH)계 물질로서 도료, 잉크, 페인트, 고무, 접착제 및 화학공업 제품원료 등으로 널리 사용되고 있다(IPCS, 1985).

호흡기와 피부를 통하여 흡수된 톨루엔은 이물질(Xenobiotics) 대사효소인 Cytochrome P-450(CYP)의 촉매 반응에 의하여 Benzoic Acid(BA)를 생성하고, BA는 glycine과 포함반응(Conjugation)을 통하여 마노산(Hippuric Acid, HA) 형태로 배설된다(IPCS, 1985). 산업보건 분야에서는 HA의 특이성에 대한 문제가 제기되고 있음

에도 톨루엔의 체내 흡수량과 인체독성을 평가하기 위하여 생물학적모니터링 방법으로 소변 중 HA 농도분석을 권고하고 있다(KOSHA, 2012). 톨루엔은 신경독성 유발물질 중의 하나이며 급성 노출은 중추신경계, 만성적인 노출은 신경계 및 호흡기계에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Foo et al., 1990; Sarma et al., 2006; Sarma et al., 2011). 톨루엔에 의한 체내독성은 톨루엔 자체에 의해서도 발생되지만 대사과정에서 생성되는 활성화된 대사 중간체와 부가산물 즉, 톨루엔 Epoxides, Semi-Quinone계 및 활성산소종(Reactive Oxygen Species, ROSs) 등에 의하여 유발된다(Mattia et al., 1991; Murata et al., 1999). Human promyelocytic leukemia HL-60 cell line에 Benzene, Toluene 및 o-xylene 등

\*Corresponding author: Ki-Woong Kim, Tel: 032-510-0821, E-mail: k0810@kosha.net

Occupational Safety and Health Research Institute, KOSHA, 478 Munemi-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-711

Received: June 17, 2013, Revised: September 4, 2013, Accepted: September 11, 2013

을 투여한 결과 ROSs 생성 농도의 큰 변화는 나타나지 않았으나 투여농도 의존적으로 ROSs의 증가를 보였고(Sarma et al., 2011), 톨루엔을 포함한 화학물질에 노출되지 않은 대상자보다 저 농도의 톨루엔에 노출된 근로자에서 MDA(Malondialdehyde) 농도가 유의하게 높았으며 DNA 손상도 큰 것으로 나타났다(Moro et al., 2012). ROSs 제거에 관여하는 효소(Scavenger Enzymes)인 Glutathione-Linked 효소가 톨루엔의 노출로 인하여 활성도가 억제됨으로서 체내의 ROSs의 생성을 증가시키는 원인이 된다(Tabatabaie & Floyd, 1996). ROSs는 지방질 성분과 지질과산화반응(Lipid peroxidation)을 통하여 지질의 자동산화를 촉진시켜 지질의 생성과 대사에 영향을 초래함은 물론, 세포막, 단백질 및 핵산 등과 같은 거대분자(Macromolecules)와 공유결합을 통하여 신호전달체계 및 항상성조절(Homeostasis)에 영향을 초래하여 체내 독성을 유발한다(Bechoua et al., 1999; Garg & Aggarwal, 2002; Moro et al., 2012). 그러나 정상적인 생체는 항상성을 유지하기 위한 자기방어 시스템을 가지고 있다(Cabral, 2005). 즉, 간과 혈액에 존재하는 Superoxide Dismutase(SOD)는 반응성이 큰  $O_2$ 를  $H_2O_2$ 로의 전환을 촉매하고(McCord & Fridovic, 1969) 이렇게 생성된  $H_2O_2$ 는 Glutathione Peroxidase와 Catalase 등에 의해서 분해되어 Free Radical과 과산화지질(Lipid Peroxide, LPO)의 축적에 의한 세포손상을 억제시킨다. 체내에 존재하는 과량의 ROSs는 중추신경계 및 면역계 손상을 초래하는데, Allan et al.(1987)에 의하면 Lymphocyte Subpopulations의 손상은  $H_2O_2$ 와 같은 ROSs의 농도에 의존하며 저 농도의  $H_2O_2$ 는 CD8+cytotoxic T lymphocyte에, 고 농도의  $H_2O_2$ 는 CD4+helper T lymphocyte와 IgG의 활성을 선택적으로 감소시킨다. 위에서 언급하였듯이 톨루엔 뿐만 아니라 많은 화학물질의 노출은 ROSs의 생성을 증가시켜 면역기능에 영향을 미칠 가능성이 높기 때문에 지속적으로 많은 연구가 필요하다.

이 연구는 화학물질의 노출이 세포성 면역에 어떠한 영향을 미치는지를 보고자 하였으며, 그 중 저 농도 톨루엔에 만성적으로 노출되는 근로자를 대상으로 톨루엔의 노출농도와 대사과정에서 부가적으로 생성되는 Hydrogen Peroxide와 과산화지질 농도를 측정하여 T 림프구 아집단(T lymphocytes sub-populations)인 CD4+, CD8+, CD3+ 및 NK cell과의 관련성을 조사하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구의 대상은 페인트 제조업 사업장에서 6개월 이상 톨루엔에 노출되고 있는 남성 근로자 137명을 노출군으로 하고 톨루엔 뿐만 아니라 다른 유해화학물질도 취급하지 않는 사무직 근로자 253명을 대조군으로 하여, 총 390명을 대상으로 하였다. 본 연구는 한국 산업안전보건공단 산업안전보건연구원의 생명윤리위원회의 승인을 받고 2010년 4월부터 10월까지 진행하였으며, 연구대상 근로자의 선정은 사업장에 방문하여 연구목적, 방법 및 기타 제반사항을 자세히 설명하고 자발적으로 참여를 희망하는 근로자에게서 동의서를 받고 연구를 진행하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 톨루엔의 노출농도 및 노출 마노산의 배설량

시료 채취와 분석은 미국국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)에서 추천하는 공정시험법(1996) 'Method 1501 방향족 탄화수소류'에 의하여 실시하였다. 공기 중 톨루엔의 포집은 활성탄을 흡착제로 하여 저유량 개인용시료포집기(Low Flow Sampler LFS-113, Gilian, USA)를 이용하여 0.2 L/min의 유속으로 근로자의 호흡기 위치에서 포집하였다. 톨루엔이 포집된 활성탄관은 밀봉된 상태로 실험실로 냉장운반하여 24시간 이내에 분석하였다. HA 분석에 사용된 소변은 근로자의 작업종료 시점에 플라스틱 통을 이용하여 채취한 다음, 냉장상태로 실험실로 운반하여 de Carvalho et al.(1991)의 방법에 따라 가스크로마토그래피(CP-3800 GC/FID, Vrian Ltd., USA)를 이용하여 분석한 후, 크레아티닌(Creatinine)으로 보정하여 배설량을 산출하였다.

#### 2) 혈청의 Hydrogen Peroxide와 과산화지질 농도

혈청 Hydrogen Peroxide(HP)의 농도는 Choi & Yu(1995)의 방법을 다소 변형하여 측정하였다. HP의 농도는 0.4 M potassium phosphate buffer(pH 7.4), 0.1 M  $MgCl_2$ , 0.2 M nicotinamide, 50 mM  $NaN_3$ , 60 mM NADPH를 각각 33  $\mu$ L와 혈청 34.8  $\mu$ L을 혼합한 다음 증류수로 333  $\mu$ L가 되도록 첨가하여, 37°C에서 15분간 반응시키고 1.2 M trichloroacetic acid 1.0 mL을 첨가한 후, 원심분리(3,000 rpm, 10분 동안)하고 상층액

을 취하여, 각각 500  $\mu$ L의 10 mM ferrous ammonium sulfate와 2.5 M KSCN 첨가하고 10분간 실온에서 방치한 다음, 흡광광도계(Beckman DU 650, USA)를 이용하여 480 nm에서 흡광도를 측정하고 표준검량 곡선을 이용하여 함량을 측정하였다. 과산화지질(Lipid peroxide, LPO)의 함량은 Yagi(1987) 방법에 의하여 TBA (Thiobarbituric Acid)법으로 측정하였다. 반응 혼합물로 8.1% SDS 200  $\mu$ L와 혈청 100  $\mu$ L를 혼합한 후, 20% acetic acid 1.5 mL를 가하여 진탕 혼합하였다. 그리고 1.2% TBA 용액을 1.0 mL첨가하고 100°C 항온수조에서 30분간 반응시키고 나서 실온에서 냉각시킨 후, 700 xg에서 10분간 원심분리하고 흡광광도계(Beckman DU 650, USA)를 이용하여 532 nm에서 흡광도를 측정한 후, 표준검량 곡선을 이용하여 과산화지질의 함량을 측정하였다.

### 3) 세포성면역 측정

세포성면역은 mouse IgG1-FITC/mouse IgG1-PE(negative control), anti-T4(CD4-FITC /anti-T8(CD8-PE), anti-T3(CD3-FITC)/anti-3G8(CD16+ CD56-PE) 등 단일 세포성면역항체를 이용하여 Flow cytometry(XL Coulter Epics, Coulter Co, Florida, USA)로 측정하였다. 위에서 언급한 각각의 단일면역세포성항체에 전혈 100  $\mu$ L를 넣은 다음, 어두운 곳에서 15분 동안 Incubation시켰다. 그 후, 희석된 FACS lysing 용액 2 mL을 각각의 시료에 첨가하여 서서히 혼합한 다음, 어두운 곳에서 10 분간 incubation 시켰다. 시료를 원심분리(1,000 rpm,

5분 동안)하여 상층액을 제거하고 pellet에 PBS 2 mL을 넣고 재 용해시킨 후, 원심분리하고 PBS 0.5 mL로 재 용해시켜 flow cytometer로 측정하였다.

### 4) 자료분석

실험결과에 대한 자료분석은 SPSS 통계프로그램 (Version 12.1, SPSS Inc., USA)을 이용하여 실시하였다. 모든 자료의 측정값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고, t-test를 실시하여 실험군간 일반적 특성 및 직무 특성 등의 차이를 보았으며, 인자들 간의 상관관계는 Pearson's 상관분석을 통하여 검증하였다.

## III. 연구결과

### 1. 연구 대상자의 일반적 특성

대조군과 노출군의 평균연령은  $38.2 \pm 7.5$ 와  $36.8 \pm 6.8$ 세, 흡연자는 55.7%(141명)와 59.9%(82명)였고, 음주자는 각각 88.9%(225명)와 83.2%(114명)로 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 근무력은 대조군에서  $98.9 \pm 35.8$ 개월, 노출군에서는  $108 \pm 45.6$ 월이었으며, 대조군과 노출군의 1일 작업시간은 각각  $9.1 \pm 2.0$ 과  $8.9 \pm 2.3$  시간으로서 두 군간 근무력과 1일 작업시간의 차이는 없었다. 노출군의 톨루엔 평균노출농도는  $6.17 \pm 4.25$  ppm으로 우리나라 1일 8시간 노출기준 (50 ppm)의 1/8 정도의 저 농도에 노출되고 있었으며 대조군의 경우 톨루엔이 검출되지 않았다. 또한, 톨루

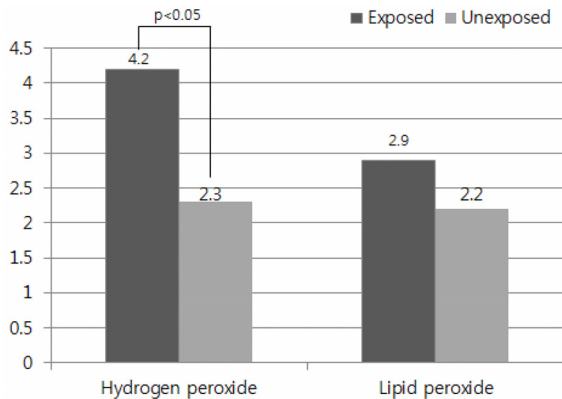
Table 1. General characteristics of study subjects

Variables	Control group(n = 253)	Exposed group(n = 137)
Age(years)	$38.2 \pm 7.5$	$36.8 \pm 6.8$
Smoking habit		
Non-smokers, n(%)	112(44.3%)	55(40.1%)
Smokers, n(%)	141(55.7%)	82(59.9%)
Drinking habit		
Non-drinkers	28(11.1%)	23(16.8%)
Drinkers	225(88.9%)	114(83.2%)
Working duration(month)	$98.9 \pm 35.8$	$108 \pm 45.6$
Working hours(per day)	$9.1 \pm 2.0$	$8.9 \pm 2.3$
Exposure level of toluene(ppm)*	-	$6.17 \pm 4.25$
Urinary hippuric acid(g/g creatinine) <sup>†</sup>	$0.24 \pm 0.26$	$0.51 \pm 0.37$

\* : Threshold limit value-time weight average of toluene is 50 ppm

<sup>†</sup> : Biological exposure index of hippuric acid is 2.5 g/g creatinine

엔의 대사산물인 HA는 노출군에서  $0.51 \pm 0.37$  g/g creatinine이었으며, 대조군에서는  $0.24 \pm 0.26$  g/g creatinine으로 측정되어 두 군간에 차이를 확인할 수 있었다(Table 1).



**Figure 1.** Concentrations of hydrogen peroxide and lipid peroxide in subjects. HP, hydrogen peroxide(Unit: nmol/mg protein); LPO, lipid peroxide(Unit: nmol/mL serum)

**Table 2.** Concentrations of lymphocytes subpopulations in subjects

	Controlled group (n = 253)	Exposed group (n = 137)
T lymphocytes(per mm <sup>3</sup> whole blood)		
CD4+	1066.4 ± 198.6	1145.5 ± 318.8
CD8+	900.4 ± 229.2	795.7 ± 237.0
CD4+/CD8+	1.18 ± 0.87	1.44 ± 1.35
CD3+	1836.4 ± 314.8	1724.0 ± 499.5
NK cell*	650.0 ± 247.3	120.6 ± 160.1

\* : Significantly different between unexposed and exposed workers, p < 0.01

## 2. Hydrogen peroxide와 과산화지질 농도

노출군과 대조군 근로자의 HP 및 LPO의 농도를 Figure 1에 나타내었다. 노출군의 HP 농도는  $4.2 \pm 0.8$  nmol/mg protein으로 대조군의  $2.9 \pm 0.6$  nmol/mg protein보다 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05). LPO의 농도는 노출군에서  $2.3 \pm 0.8$  nmol/mg protein 이었고 대조군에서는  $2.2 \pm 0.4$  nmol/mg protein으로 측정되어 두 군간 차이를 보이지 않았다.

## 3. T Lymphocytes subpopulation의 농도와 각 변수들 간의 상관관계

Lymphocytes subpopulation의 측정결과는 Table 2에 나타내었다. 대조군과 노출군의 CD4+농도는 각각  $1066.4 \pm 198.6$ 과  $1145.5 \pm 318.8$  per mm<sup>3</sup> whole blood 이었으며, CD8+는  $900.4 \pm 229.2$ 와  $795.7 \pm 237.0$  per mm<sup>3</sup> whole blood, CD3+는  $1836.4 \pm 314.8$ 과  $1724.0 \pm 499.5$  per mm<sup>3</sup> whole blood로 측정되어 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 그러나 NK cell의 농도는 노출군에서  $120.6 \pm 160.1$  per mm<sup>3</sup> whole blood로 대조군( $650.0 \pm 247.3$  per mm<sup>3</sup> whole blood)보다 통계적으로 유의한 감소를 보였다(p<0.01).

T lymphocytes subpopulation의 농도, 톨루엔의 노출수준, HP 및 LPO간 상관관계를 분석한 결과, CD4+는 CD3+(r=0.355, p<0.01)와 NK cell(r=-0.22, p<0.01), CD8+는 HP(r=-0.27, p<0.01)와 CD3+는 HP(r=-0.22, p<0.01)와 톨루엔(r=-0.29, p<0.05), NK cell은 HP(r=-0.56, p<0.01) 그리고 톨루엔의 노출농도와 대사산물인 HA는 r=0.78(p<0.01)의 상관관계를 보였다(Table 3).

**Table 3.** Pearson's correlation coefficients adjusted age, smoking and drinking between lymphocytes subpopulations and ROS with exposure level of toluene

	CD4+	CD8+	CD3+	NK cell <sup>‡</sup>	HP <sup>§</sup>	LPO <sup>¶</sup>	Toluene
CD4+							
CD8+	0.13						
CD3+	0.35 <sup>†</sup>	0.08					
NK	-0.22 <sup>†</sup>	0.20	0.07				
HP	-0.01	-0.27 <sup>†</sup>	-0.22 <sup>†</sup>	-0.56 <sup>†</sup>			
LPO	0.07	-0.14	0.03	0.06	-0.02		
Toluene	-0.13	0.06	-0.29 <sup>*</sup>	-0.01	0.20	-0.10	
HA <sup>**</sup>	-0.11	0.16	-0.19	-0.09	0.05	0.05	0.78 <sup>*</sup>

\* : p<0.05, <sup>†</sup> : p<0.01. <sup>‡</sup> NK cel : Natural killer cell, <sup>§</sup> HP : Hydrogen peroxide, <sup>¶</sup> LPO : Lipid peroxide, <sup>\*\*</sup> HA : Hippuric acid

#### IV. 고 찰

근로자가 취급하는 톨루엔의 노출수준은 작업환경 측정을 통하여 평가가 이루어지고 있지만 개인의 신체적 활동, 개인 보호장비의 사용 여부 및 비직업성 노출 등이 반영되지 못한다는 한계를 가지고 있어(Kim, 1990) 공기 중 톨루엔의 농도와 요중 대사물인 HA를 함께 측정하여 평가하고 있다.

근로자의 1일 8시간 작업을 기준으로 톨루엔의 작업환경노출 기준은 50 ppm이고(ACGIH TLVs and BEIs, 2013) 이를 반영하는 소변 중 HA 농도는 2.5 g/g creatinine으로 제시하고 있다(KOSHA, 2012). 이번 연구에서 근로자의 톨루엔 노출농도는  $6.17 \pm 4.25$  ppm으로 낮은 수준이었으며, 노출수준을 반영하듯이 소변 중 HA 농도도  $0.51 \pm 0.37$  g/g creatinine이었다. 서론에서도 언급하였듯이 톨루엔의 대사는 phase I과 phase II 대사경로를 거치면서(Cockerham & Shane, 2000) 활성화된 대사중간체와 부가산물인 ROSs가 생성된다. 생성된 ROSs는 Gutathione Peroxidase, Superoxide Dismutase, Catalase 등의 제거효소에 의하여 제거되지만, 제거되지 않은 ROSs에 의하여 염증반응을 일으킨다(Kraaij et al., 2011). 또한, ROSs는 지방질 성분과 지질 과산화반응을 통하여 LPO를 생성시킨다.

이 연구에서 ROSs 중의 하나인 HP와 LPO를 측정된 결과, 톨루엔 노출군에서 HP의 농도가 유의하게 높았으며( $p < 0.05$ ) 통계적 유의성은 없었으나 LPO의 농도도 노출군에서 높았다. Moro et al.(2012)의 연구에서도 소변 중 HA의 농도가  $0.56 \pm 0.10$  g/g creatinine 정도 되는 톨루엔 노출 근로자에서 LPO의 농도가 대조군에서보다 유의하게 높은 결과를 보였다. 대상자의 인종, 식습관 및 환경 등의 차이로 인하여 직접적인 비교를 할 수는 없으나 우리의 연구결과와 비슷한 결과를 보였다.

톨루엔뿐만 아니라 이물질이 생체 내에 흡입되면 자기방어 시스템 즉, 면역반응이 일어나는데 이러한 반응 중에 특정항원에 대해서만 반응하는 특이면역 반응과 그렇지 않은 비 특이면역반응이 있으며, 특이면역반응은 세포성면역과 체액성면역으로 구분한다. Karl & Jens(1979)의 연구에서 고농도의 톨루엔에 노출되는 근로자의 세포성면역기능 즉, CD4+, CD8+, CD3+ 수를 측정한 결과 대조군과 비교 시 통계적 유의성이 관찰되지 않았음을 보고하였다. Celis et al.(2008)

은 150-160 ppm의 톨루엔이 포함된 고농도의 혼합물질 유기용제에 노출된 근로자에서 대조군보다 CD3+ ( $p < 0.05$ )와 NK cell의 농도가 낮았다고 보고하였다. Tomei et al.(2006)은 직업적으로 교통관련 오염물질에 노출되는 대상자에서 대조군보다 NK cell 농도가 낮음을 보고하였다. 본 연구에서도 통계적 유의차는 없었으나 CD3+와 CD8+의 농도가 대조군보다 톨루엔 노출 근로자에서 낮았으며, NK cell의 농도는 약 5배 정도 낮은 것으로 측정되었다( $p < 0.01$ ). 대조군 보다 노출군에서 농도가 감소된 CD3+, CD8+ 및 NK cell과 HP 및 LPO의 관련성을 분석한 결과, HP는 CD3+ ( $r = -0.22$ ,  $p < 0.01$ ), ROSs =  $-0.27$ ,  $p < 0.01$ ) 및 NK cell ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.01$ )과 유의한 음의 상관성을 보였다. 이는 톨루엔의 노출이 ROSs의 생성을 증가시켜 세포성면역기능을 감소시킨 결과라 생각된다.

NK cell은 세포표면의 다양한 수용체들로부터 +, - 신호 사이의 평형으로 조정된다(Morreta et al., 1992). NK Cell의 감소는 자연세포독성수용체(natural cytotoxic receptors, NCRs)로 알려진 총체적 표면수용체인 표적세포가 용해됨을 의미한다(Morreta et al., 2002; Ryan et al., 2001). 또, NK cell은 혈류 중에 존재하며, 비특이적으로 암세포와 바이러스 감염세포를 죽이며 면역 반응의 조절과 항체 생산에 관여하는 세포이다. 우리 연구에서 NK cell의 측정치가 감소를 보인 것은 저 농도의 톨루엔 흡수가 HP를 많이 생성시키며, NK cell을 감소시킨 것인데, 이는 특이면역 기능은 항진시키는 반면, 비 특이적 면역기능은 억제시킨 결과이다. 우리의 연구뿐만 아니라 기타 연구자들의 연구결과에서 톨루엔 노출이 세포성면역기능에 영향을 주는 것으로 나타났다. 본 연구에서 톨루엔이 표면수용체와 신호전달체계에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구를 직접적으로 진행하지 못하여 단언할 수는 없으나 톨루엔과 대사과정에서 생성된 중간체와 ROSs가 표면수용체와 염증반응에 관여하는 면역세포에 영향을 미침으로서 나타난 결과라 생각된다(Garg & Aggarwal, 2002; Celis et al., 2008).

이 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다.

첫째, 사업장에서 화학물질의 사용은 단일물질 형태보다는 혼합물질 형태의 사용이 대부분인데 톨루엔 이외의 물질에 대한 영향을 고려하지 못한 점,

둘째, 톨루엔의 노출 이외에도 면역기능에 영향을 주는 다양한 변수들이 많은데 이들을 충분히 통제하지

못한 점 등이다.

따라서 향후 연구에서는 위의 제한점을 보완한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

만성적인 저농도 톨루엔 노출이 인체의 세포성면역 기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 페인트 사업장에서 톨루엔에 노출되는 근로자와 톨루엔뿐만 아니라 다른 유해화학물질에 노출되지 않는 사무직 근로자를 대조군으로 HP, LPO 및 림프구의 subpopulation을 측정하였다. 그 결과, 노출군에서는 HP의 농도가 대조군보다 유의하게 높았으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 LPO의 농도도 노출군에서 높게 나타났다. HP, LPO 및 림프구 subpopulation의 관련성을 분석한 결과, HP가 CD3+, CD8+ 및 NK cell의 음의 상관성을 보였다.

이상의 연구결과에 의하면 저농도의 톨루엔 노출이 HP와 LPO와 같은 ROSs의 생성을 증가시켜 세포성면역 기능을 저하시킨다.

## 참고문헌

ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices 2013

Allan IM, Lunec J, Salmon M, Bacon PA. Reactive oxygen species selectively deplete normal T lymphocytes via a hydroxyl radical dependent mechanism. *Scand J Immunol* 1987;26:47-53

Bechoua S, Dubois M, Dominguez Z, Goncalves A, Nemoz G, Lagarde M, Prigent A-F. Protective effect of docosahexaenoic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in Human lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1999;57:1021-1030

Cabral GA. Lipids as bioeffectors in the immune system. *Life Science* 2005;77:1699-1710

Celis RD, Feria-Velasco A, Bravo-Cuellar A, Hicks-Gomez JJ, Garcia-Iglesias T and et al. Expression of NK cells activation receptors after occupational exposure to toxics: A preliminary study. *Immunology Letters* 2008;118:125-131

Choi J-H, Yu BP. Brain synaptosomal aging: Free radicals and membrane fluidity. *Free Rad Biol Med* 1995;

18:133-139

Cockerham LG, Shane BS. Basic environmental toxicology. In: Hansen LG, Shane BS, editors. *Xenobiotic metabolism*. CRC Press, Boca Raton, Florida; 2000. p. 49-74

de Carvalho D, Lanchote VL, Bonato PS, Queiroz RH, Santos AC, Dreossi SA. A new derivatization procedure for the analysis of hippuric acid and m-methyl-hippuric acid by gas chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:33-37

Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med* 1990;47:480-484

Garg AK, Aggarwal BB. Reactive oxygen intermediates in TNF signaling. *Mol Immunology* 2002;39:509-517

International Programme on Chemical Safety(IPCS). Toluene. *Environmental Health Criteria* 52, WHO, Geneva, 1985

Karl HC, Jens S. Toluene, a toxicologic review. *Scan J Work Environ Health* 1979;5:71-89

Kim HA. Biological Monitoring of Exposure to Chemicals (I). *Korean journal of occupational health* 1990;29(3):91-101

Korea Occupational Safety and Health Agency(KOSHA). Practice Guide of Workers' medical examination (Health part-technology data -Research Institute 2012-Research Institute-406), Occupational Safety and Health Research Institute 2012.

Kraaij MD, van der Kooij SW, Reinders MEJ, Koekkoek K, Rabelink TJ, van Kooten C, Gelderman KA. Dexamethasone increases ROS production and T cell suppressive capacity by anti-inflammatory macrophages. *Molecular Immunology* 2011;49:549-557

Mattia CJ, LeBel CP, Bondy SC. Effects of toluene and its metabolites on cerebral reactive oxygen species generation. *Biochem Pharmacol* 1991;42:879-882

McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase; Enzymatic function erythrocuperin (hematocuprein). *J Bio Chem* 1969;244:6049-6055

Morreita A, Bottino C, Tripodi G, Vitale M, Pende D, Morelli L. et al. Novel surface molecules involved in human NK cell activation and triggering of the lytic machinery. *Int J Cancer* 1992;(7):6-10

Morreita L, Biassoni R, Bottino C, Mingari M, Moretta A. NATural Killer cells: a mystery no more. *Sdand J Immunol* 2002;55:229-232

Moro AM, Brucker N, Charão M, Bulcão R, Freitas F et al. Evaluation of genotoxicity and oxidative damage in painters exposed to low levels of toluene. *Mutation Research* 2012;746:42-48

Murata M, Tsujikawa M, Kawanishi S. Oxidative DNA

- damage by minor metabolites of toluene may lead to carcinogenesis and reproductive dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:478-483
- NIOSH. NIOSH manual of analytical methods, 4th ed., Method 1051, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, 1996
- Ryan J, Naper C, Hayashi S, Daws M. Physiologic functions of activating natural killer(NK) complex-encoded receptors on NK cells. *Immunol Rev* 2001; 181:126-37
- Sarma SN, Kim Y-J, Jeon HK, Ryu J-C. Identification of immune responsive genes on benzene, toluene and o-xylene in Jurkat cells using 35 k human oligo-microarray. *Mol Cell Toxicol* 2006;2:229-235
- Sarma SN, Kim Y-J, Song M, Ryu J-C. Induction of apoptosis in human leukemia cells through the production of reactive oxygen species and activation of HMOX1 and Noxa by benzene, toluene, and o-xylene. *Toxicology* 2011;280:109-117
- Tabatabaie T, Floyd RA. Inactivation of glutathione peroxidase by benzaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;141:389-393
- Tomei G, Tomei F, Ciarrocca M, Bernardini A, Capozzella A et al. Plasma IL-2, NK, IFN- $\gamma$ , and C3 in male workers exposed to traffic pollutants. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2006;22:131-135
- Yagi K. Lipid peroxide and human disease. *Chem Physic Lipids* 1987;45:337-351