

소변 중 디아민을 이용한 다이소시아네이트 노출 근로자의 생물학적 모니터링

이종성* · 김부욱 · 신정아 · 백진이 · 신재훈 · 김지혜

근로복지공단 직업성폐질환연구소

Biological Monitoring of Workers Exposed to Diisocyanates using Urinary Diamines

Jong Seong Lee* · Boowook Kim · Jungah Shin · JinEe Baek · Jae Hoon Shin · Ji-hye Kim

Occupational Lung Diseases Research Institute, Korea Workers' Compensation & Welfare Service

ABSTRACT

Objectives: Diisocyanates are a potent inducer of diseases of the airways, especially asthma. In this study, toluenediamine(TDA) and methylenedianiline(MDA) in urine were evaluated as biomarkers of exposure to toluenediisocyanate(TDI) and methylenediphenyl diisocyanate(MDI), respectively.

Methods: Workers exposed to TDI and MDI, as well as non-occupationally exposed subjects, were studied and pre- and post-shift urine samples were collected from 8 control subjects and 8 workers from a factory which manufactures polyurethane products for reducing noise and vibration in automobiles. Airborne TDI and MDI(n=8) were sampled on solvent-free glass filters impregnated with n-butylamine and detected by liquid chromatography atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry. Urinary TDA and MDA were detected as pentafluoropropionic acid anhydride(PFPA) derivatives by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry.

Results: The median levels of urinary 2,6-TDA($p<0.001$), 2,4-TDA($p=0.001$), and MDA($p<0.001$) of workers in post-shift samples were significantly higher than those of controls. The median levels of urinary 2,6-TDA($0.63 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $0.34 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.017$) and MDA($4.21 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $3.18 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.017$) of workers in post-shift samples were significantly higher than those of the pre-shift samples. There were significant correlations between the urinary 2,6-TDA, 2,4-TDA, and MDA of workers in post-shift samples and the airborne 2,6-TDI($\rho=0.952$, $p<0.001$), 2,4-TDI($\rho=0.833$, $p=0.001$), and MDI($\rho=0.952$, $p<0.001$).

Conclusions: These urinary diamines, metabolites of diisocyanates, in post-shift samples were useful biomarkers to assess occupational exposure to diisocyanates.

Key words: biological monitoring, methylenedianiline(MDA), methylenediphenyl diisocyanate(MDI), toluenediamine(TDA), toluenediisocyanate(TDI)

I. 서 론

이소시아네이트(isocyanate)는 R-NCO의 작용기를 가지는 유기화합물이며 NCO작용기가 두개일 경우 다이소시아네이트(diisocyanate)로 불린다. 산업장에

서는 폴리우레탄(polyurethane, PUR)의 특성에 따라 여러 가지 다이소시아네이트가 사용된다(Dahlin, 2007). 다이소시아네이트는 가장 강력한 직업성 천식 유발물질로 알려져 있는데(Liu & Wisniewski, 2003), 미국의 경우 약 10만 명의 작업자가 다이소시아네이트

*Corresponding author: Jong Seong Lee, Tel: 032-540-4981, E-mail: ljs5075@kcomwel.or.kr

Occupational Lung Diseases Research Institute, Korea Workers' Compensation & Welfare Service, 478, Munemi-ro, Bupyeong-gu, Incheon
Received: May 4, 2016, Revised: June 23, 2016, Accepted: June 28, 2016

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 노출되며 이들 중 매년 5~15%가 직업성 천식을 일으킨다고 하였다(Redlich & Karol, 2002). 디이소시아네이트에 의한 천식은 hexamethylene diisocyanate (HDI)(Pirilä et al., 2000), toluene diisocyanate(TDI)(Ott, 2002) 및 methylenediphenyl diisocyanate(MDI)(Petsonk et al., 2000) 등에 의해 유발된다고 하며, 심할 경우 사망에 이르기도 한다(Carino et al., 1997). 또한 천식이외에 과민성 폐렴(Usui et al., 1992), 비염(Sari-Minodier et al., 1999), 만성폐쇄성 기도질환(Glindmeyer et al., 2004) 등을 유발할 수도 있다고 알려져 있다. 한편, 국제암연구소(IARC, 2014)에서는 TDI를 group 2B로 분류하고 있으며 naphthalene diisocyanate와 MDI를 group 3으로 분류하고 있다.

디이소시아네이트는 증기압이 매우 낮아 공기 중으로 잘 휘발되지 않는다. 그러나 공기 중 노출 수준이 매우 낮더라도 이들 물질에 의한 천식이 발생할 수 있으며, 피부노출에 의해서도 호흡기계의 감작을 일으키는 것으로 보고되고 있다(Rattery et al., 1994; Pronk et al., 2007). Jeong(2013)은 우레탄 폼 제조 작업자들에서 얼굴, 목, 아래팔 등과 장갑을 끼지 않을 경우 손과 같은 피부에 노출된 MDI가 흡수될 수 있다고 하였다. 따라서 이러한 노출 특성을 가진 디이소시아네이트 노출평가를 위해서는 호흡기계와 피부를 통한 흡수 등 모든 노출경로를 반영할 수 있는 생물학적 모니터링이 유용하다.

디이소시아네이트 단량체는 생체 내에서 두 개의 NCO작용기가 아민(NH₂, amine)으로 치환된 디아민(diamine) 형태로 혈액 중에 존재하거나 소변으로 배설되기 때문에, 최근 디이소시아네이트의 생물학적 모니터링을 위한 생체지표로 소변 중의 디아민에 대한 연구들이 보고되고 있다(Sennbro et al., 2004a; Sabbioni et al., 2010). 국내에서도 디이소시아네이트에 대한 생물학적 모니터링 연구(Ahn et al, 1995; Lee et al, 1998)가 수행되었으나 모두 TDI에 대한 연구였으며, MDI에 대한 생물학적 모니터링 연구는 없는 실정이다.

이 연구에서는 n-butylamine(DBA)이 침습된 유리섬유 필터로 구성된 denuder sampler를 이용하여 가스상과 입자상으로 분리 채취한 후 액체크로마토그래피 질량분석기(liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry, LC-APCI-

MS/MS)로 공기 중 TDI와 MDI 농도를 분석하고, 소변 중 대사산물인 toluenediamine(TDA)과 methylenedianiline(MDA)은 액체크로마토그래피 질량분석기(liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS)를 이용하여 분석하였다.

이에 본 연구는 자동차 PUR 내장재 제조 작업자를 대상으로 소변 중 TDA와 MDA를 분석하여 공기 중 TDI와 MDI의 생물학적 모니터링을 위한 생체 노출지표로서의 적용 가능성을 보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

MDI-PUR을 이용한 자동차 내장재를 제조하는 국내 일개의 사업장을 대상으로 노출군 8명과 사무직 대조군 8명 등 자발적 연구 참여에 동의한 남자 16명을 연구대상자로 하였다. 노출군을 대상으로 공기 중 2,6-TDI, 2,4-TDI 및 MDI 시료 채취와 더불어 작업 전·후 소변을 채취하였고, 대조군 8명에 대해서는 작업자와 동일한 시간(8:00, 17:00)에 소변을 채취하였다. 설문조사를 통해 나이, 근무기간, 체질량지수 등을 조사하였으며, 노출군 및 대조군에서 천식 등 호흡기질환이 있는 경우는 없었다.

2. 연구방법

1) 연구재료

표준물질인 2,6-TDI, 2,4-TDI 및 MDI의 DBA 유도체와 내부표준물질인 2,6-TDI-2(DBA-d₉), 2,4-TDI-2(DBA-d₉), MDI-2(DBA-d₉)는 Supelco사(미국)의 표준물질을 사용하였다. 2,4-TDA, 2,6-TDA 및 MDA는 Sigma-aldrich사(미국)의 시약을 사용하였고, 내부표준물질인 2,4-TDA-d₃와 2,6-TDA-d₃는 Toronto Research Chemicals사(캐나다)의 시약을 사용하였다. DBA, formic acid, pentafluoropropionic acid anhydride(PFPA), potassium phosphate, sodium hydroxide(NaOH), 황산, 메탄올, 염산, 초산, 아세트니트릴 등은 Sigma-aldrich사(미국)의 시약을 사용하였다.

2) 공기 중 디이소시아네이트 농도분석

공기 중의 디이소시아네이트 농도는 Marand et al.(2005)과 ISO(2013)의 측정 및 분석방법을 준용하

였다. DBA가 침습되어 있는 유리섬유 필터(직경 13 mm, 0.3 μ m 공극)가 장착된 denuder sampler(ASSETTM EZ4-NCO 5027-U, Supelco사, 미국)를 작업자의 호흡기 위치에 장착한 후 0.2 L/min의 유량으로 약 6시간(약 72 L) 채취하였다. 추출액(2 mL 5 mM 황산, 2 mL 메탄올, 4 mL 톨루엔)을 첨가하여 초음파로 10

분간 추출한 후 원심분리하고 톨루엔 층을 분취하여 건조시켰다. 아세토니트릴 0.5 mL를 넣어 녹인 후 LC-APCI-MS/MS(3200QTRAP, AB SCIEX, USA)를 이용하여 Table 1의 조건으로 분석하였다. 채취한 공기시료는 가스상과 입자상의 디이소시아네이트 농도로 각각 분석한 후 공기채취량으로 보정한 후 μ g/m³

Table 1. Analyzing conditions for diisocyanates-DBA derivatives

Parameter	Analytical conditions
Instrument	ABCIEX 3200QTRAP(AB SCIEX, USA)
Column	YMC Tri-art C18 100 x 2 mm, 3 μ m
Mobile phase	A: deionized water with 0.05% formic acid B: acetonitrile with 0.05% formic acid B: 25% → B: 80%
Flow Rate	200 μ L/min
Inject Volume	3 μ L
Retention Time	2,6-TDI 8.2 min; 2,4-TDI 9.0 min; MDI 10.8 min
MS/MS Condition(MRM)	
Ion Source(Polarity)	Atmospheric pressure chemical ionization(positive mode)
Target ion(m/z)	TDIs 433.7→130.2; TDIs-d ₉ 451.8→139.2 MDI 509.7→130.2; MDI-d ₉ 527.8→139.2

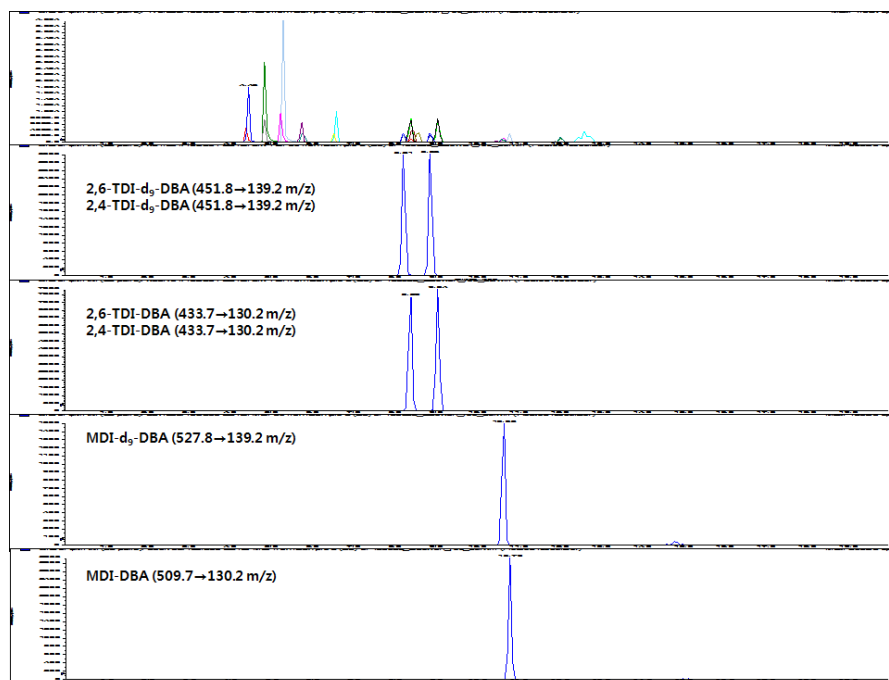


Figure 1. Chromatogram of diisocyanates-DBA derivatives by liquid chromatography atmospheric chemical ionization tandem mass spectrometry

로 나타내었다.

3) 소변중 디아민 농도분석

소변 중 디아민 농도는 Tinnerberg et al.(1997)와 Marand et al.(2004)의 방법을 준용하여 분석하였는데, 시험관에 소변(또는 표준액) 1 mL와 내부표준액 (100 µg/L) 100 µL를 넣고, 3 M 황산 1.5 mL를 첨가

하여 혼합한 후 100℃에서 16시간 가수분해하였다. NaOH 포화용액 5 mL와 톨루엔 2 mL를 넣고 진탕한 후 10분간 원심분리하고 분취한 상층액에 PFPA 20 µL를 첨가하였다. 1 M 인산완충액(pH 7.5)을 넣어 잔량의 시약들을 제거한 톨루엔 층을 진공원심분리로 건조시켰다. 잔사에 아세토니트릴을 100 µL로 녹인 후 LC-ESI-MS/MS(3200QTRAP, AB SCIEX,

Table 2. Analyzing conditions for diamines-PFPA derivatives

Parameter	Analytical conditions
Instrument	ABCIEX 3200QTRAP(AB SCIEX, USA)
Column	YMC Triart C18 100 x 2 mm, 3 µm
Mobile Pphase	A: deionized water, B: acetonitrile B: 25% → B: 50% (5 min, 15 min hold) → B: 75% (5 min, 5 min hold)
Flow Rate	200 µL/min
Inject Volume	5 µL
Retention Time	2,6-TDA 15.6 min; 2,4-TDA 19.1 min; MDA 27.9 min
MS/MS Condition(MRM)	
Ion Source(Polarity)	Electrospray ionization(negative mode)
Target ion(m/z)	TDA _s 413.2→293.2; TDA _s -d ₃ 416.2→296.2 MDA 489.2→369.2

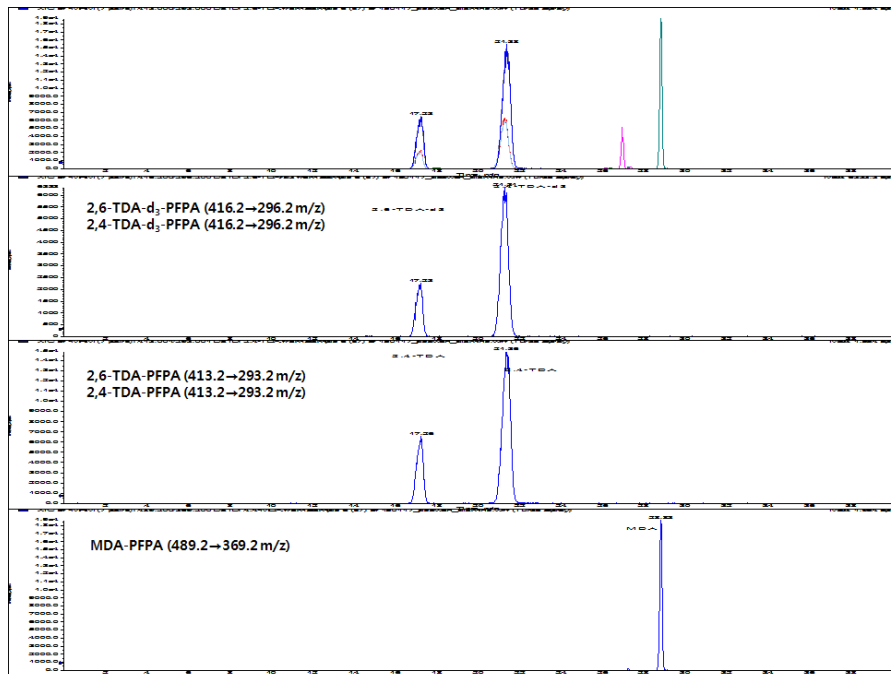


Figure 2. Chromatogram of diamines-PFPA derivatives by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry

USA)를 이용하여 Table 2의 조건으로 분석하였다. 소변 중의 디아민 농도는 소변 중 creatinine 농도로 보정한 후 $\mu\text{g/g}$ creatinine으로 나타내었다. 소변 중 크레아티닌 농도는 자동생화학분석기(model 7080, Hitach사, 일본)를 이용하여 분석하였다.

4) 자료분석

수집된 자료는 SPSS/PC(statistical package for social science; Windows Version 14.0)를 이용하여 분석하였다. 연구결과는 비모수 검정을 통해 분석하였고, 유의수준(양측검정)이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

III. 연구결과

1. 공기 중 디이소시아네이트 노출수준

작업공정상 원료물질로 사용하였던 MDI의 노출농도(median)는 $1.83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.38 \sim 6.27 \mu\text{g}/\text{m}^3$)으로 가장 높았으며, 2,6-TDI와 2,4-TDI는 각각 $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.02 \sim$

$0.32 \mu\text{g}/\text{m}^3$)와 $0.06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.03 \sim 0.23 \mu\text{g}/\text{m}^3$)이었다(Table 3). 공기 중 디이소시아네이트 노출농도 중 가스상 농도비는 2,6-TDI와 2,4-TDI는 각각 90%(83~94%)와 77.1%(58~90%)이었고 MDI는 77%(68~93%)로 입자상보다 높았다.

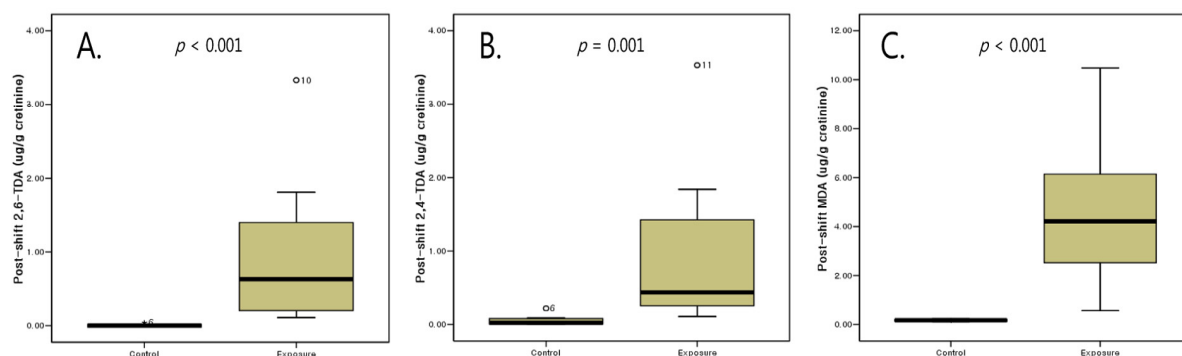
2. 소변 중 디아민 농도

노출군의 소변 중 디아민 농도는 대조군에 비해 모두 높았다($p < 0.01$)(Figure 3).

노출군에서 소변 중 2,6-TDA의 농도(median)는 작업 후가 작업 전보다 높았고($0.63 \mu\text{g/g}$ creatinine vs $0.34 \mu\text{g/g}$ creatinine, $p=0.017$), MDA의 농도 역시 작업 후가 작업 전보다 높았다($4.21 \mu\text{g/g}$ creatinine vs $3.18 \mu\text{g/g}$ creatinine, $p=0.017$). 2,4-TDA는 작업 후가 작업 전보다 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다($0.44 \mu\text{g/g}$ creatinine vs $0.26 \mu\text{g/g}$ creatinine, $p=0.107$)(Table 4). 대조군에서의 소변 중 디아민 농도는 소변 채취시간에 따른 차이가 없었다($p > 0.05$). 노출군에서 근무기간, 체질량지수 및 흡연

Table 3. Median levels of 8-TWA diisocyanates exposure(N=8)

	2,6-TDI		2,4-TDI		MDI	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Diisocyanates($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.09	0.02 - 0.32	0.06	0.03 - 0.23	1.83	0.38 - 6.27
Gas Phase($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.08	0.02 - 0.30	0.05	0.01 - 0.20	1.50	0.29 - 4.25
Particle phase($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.10	0.00 - 0.02	0.01	0.01 - 0.02	0.38	0.08 - 2.02
Gas phase ratio(%)	90	83 - 94	77	58 - 90	77	68 - 93



Note: Calculated by Mann-Whitney U test

Figure 3. Comparison of diamines according to diisocyanates exposure in post-shift samples. (A) 2,6-TDA, (B) 2,4-TDA, (C) MDA

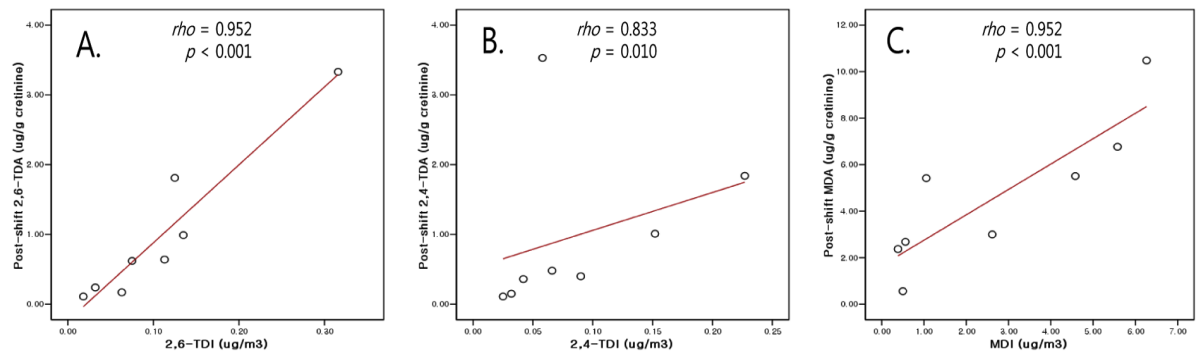
Table 4. Median levels of urinary diamines

		N	Pre-shift($\mu\text{g/g}$ creatinine)		Post-shift($\mu\text{g/g}$ creatinine)		p-values
			Median	Range	Median	Range	
2,6-TDA	Exposure	8	0.34	ND - 1.75	0.63	ND - 3.33	0.017
	Control	8	ND	ND	ND	ND	0.317
2,4-TDA	Exposure	8	0.26	0.09 - 0.93	0.44	0.11 - 3.53	0.107
	Control	8	0.06	0.03 - 2.89	ND	ND - 0.22	0.092
MDA	Exposure	8	3.18	0.57 - 6.24	4.21	0.56 - 10.48	0.017
	Control	8	0.16	0.09 - 0.26	0.17	0.11 - 0.23	0.400

LOD: 2,6-TDA, 0.25 $\mu\text{g/L}$; 2,4-TDA 0.03 $\mu\text{g/L}$; MDA, 0.04 $\mu\text{g/L}$

ND: not detected

Calculated by Wilcoxon signed-ranked test, pre-shift vs post-shift



Note: Calculated by Spearman's rank correlation coefficient

Fig. 4. Correlation between the levels of 8-TWA diisocyanates and that of the urinary diamines in post-shift samples. (A) 2,6-TDI vs 2,6-TDA, (B) 2,4-TDI vs 2,4-TDA, (C) MDI vs MDA

여부와 소변 중 디아민 농도 간에 통계적 유의성을 보이는 경우는 없었다.

3. 상관분석

공기 중 디이소시아네이트 노출농도와 작업 후의 소변 중 디아민 배설농도 간에는 높은 상관성 (2,6-TDI vs 2,6-TDA, $\rho=0.952$, $p<0.001$; 2,4-TDI vs 2,4-TDA, $\rho=0.833$, $p=0.010$; MDI vs MDA, $\rho=0.952$, $p<0.001$)을 나타냈다(Figure 4).

IV. 고 찰

PUR 제조공정이 산업장에서 최초로 시작될 당시 이 소시아네이트를 취급하는 작업자에서 호흡기 질환에 대해서만 보고가 되었지만, 최근에는 가장 강력한 직

업성천식 유발물질로 밝혀지고 있다(Liu & Wisnewski, 2003). 이소시아네이트가 포함한 페인트를 사용하는 자동차 도장작업자에서의 직업성천식 유병률이 다른 작업자에 비해 80배 정도라는 보고도 있다(HSE, 2009). 따라서 이러한 건강영향 때문에 미국산업위생사협회 (american conference of governmental industrial hygienists, ACGIH, 2013)에서는 호흡기 감작제에 근거 하여 TDI와 MDI의 시간가중평균농도(time weighted average, TWA)를 각각 36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5 ppb)과 51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5 ppb)로 규제하고 있다. TDI에 대해서는 단시간 노출기준(short term exposure limit, STEL)을 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (20 ppb)로 정하고 있다.

이소시아네이트에 대한 공기 중 시료채취 및 농도 분석은 주로 이소시아네이트와 아민(amine) 유도체 화물을 만드는 방법이 이용되고 있다(Dahlin, 2007).

최초의 유도체화 물질로 소개된 것은 1974년의 nitro 시약인 N-4 - nitrobenzyl-N-n-propylamine이지만 이 시약 자체가 매우 불안정하다는 단점이 있다. 또 다른 amine 유도체화 물질로는 1-(2-pyridyl)-piperazine (1-2PP)이 있는데, 이것은 nitro시약보다 안정성이나 물 흡수성이 높지만 이소시아네이트와 반응성이 느린 특성이 있다. 그 이후 형광성 유도체화 물질인 9-(N-methylaminomethyl)-anthracene과 자외선-전기화학 검출기로 병행분석이 가능한 유도체화 시약인 1-(2-methoxyphenyl)-piperazine(2-MP) 그리고 형광-전기전도도 검출기로 병행분석이 가능한 tryptamine 등을 이용하여 선택성과 채취효율을 향상시킨 방법 등이 있다. 1998년 NCO-DBA유도체화 물질에 대하여 LC-MS/MS를 이용한 분석방법이 소개되면서 지방족 이소시아네이트 뿐만 아니라 모노이소시아네이트(monoisocyanates)도 분석이 가능하게 되었다. DBA 유도체화물은 비교적 안정하고 다른 유도체화 시약보다 NCO 작용기와 반응이 빠르며, 시료 전처리 시에 여분의 시약을 제거하기 용이한 장점이 있다. 특히 Marand et al.(2005)에 의해 유리섬유 필터에 DBA를 침습시켜 만든 solvent-free 시료 채취방법이 소개되면서 개인시료 채취가 가능해지고 denuder sampler를 통해 가스상과 입자상을 구분하여 시료채취가 가능해졌다. 이번 연구에서도 공기 중 디이소시아네이트 평가를 위해 DBA가 침습된 denuder sampler를 이용하여 가스상과 입자상을 구분하여 시료를 채취한 후 LC-APCI-MS/MS로 분석하였다. 이번 연구에서 분석한 2,6-TDI, 2,4-TDI 및 MDI의 분석 검출한계는 분당 0.2 L 유속으로 채취하여 총 72 L를 채취하였을 때 각각 $0.003 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.00022 \mu\text{g}/\text{sample}$), $0.011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.00079 \mu\text{g}/\text{sample}$) 그리고 $0.034 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.0024 \mu\text{g}/\text{sample}$)이었다. 이러한 검출한계는 TWA-TLV의 1/13,000~1/1,600 수준이었다. 우리나라에서 이와 같은 시료채취 및 분석방법에 대한 선행연구는 보고된 바 없지만, Kang & Kim(1999)의 tryptamine 유도체화물을 이용하는 NIOSH 5522 방법에 비해 TDI의 검출한계는 약 8배, MDI는 약 4배 낮았고, 같은 연구에서 1-2PP 유도체화물을 이용하는 OSHA 42 방법보다는 2,4-TDI 약 22배, 2,6-TDI 65배 그리고 MDI는 약 6배 낮은 수준으로 기존의 시료채취 및 분석 방법에 비해 미량검출이 가능하였다. 국내에서

공기 중 디이소시아네이트와 관련된 선행연구의 대부분은 1-2PP 또는 2-MP로 유도체화시킨 여재를 이용하여 시료를 채취한 후 액체크로마토그래피 자외선검출기 또는 형광검출기를 이용한 분석법을 이용하고 있으나 이 연구에서 적용한 방법을 노출평가에 적용할 경우 미량의 노출공정에 대해서도 평가가 가능하다는 것을 알 수 있었다.

이번 연구에서 평가한 디이소시아네이트 노출공정은 MDI 접착제를 이용하여 MDI-PUR 슬라이스와 텍스타일을 $135^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 의 조건에서 압착 성형하는 공정이었으며, 이 공정에서의 2,6-TDI($0.02 \sim 0.32 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 2,4-TDI($0.03 \sim 0.23 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 및 MDI($0.38 \sim 6.27 \mu\text{g}/\text{m}^3$)의 공기 중 최고 노출농도는 TWA-TLV에 대해 각각 0.8%, 0.6% 그리고 11.4% 수준이었다. 이번 연구의 TDI 노출농도는 Kang & Kim(1999)의 자외선 코팅 작업에서의 2,6-TDI $0.42 \sim 1.51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 및 2,4-TDI는 $0.36 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 보다 약간 낮은 수준이었지만, Tinnerberg et al.(1997)이 보고한 flexible foam 제조 공정에서의 $29.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($12.5 \sim 79.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$)과 Ahn et al.(1995)의 PUR 도장작업자의 2,6-TDI(기하평균 $25.43 \mu\text{g}/\text{m}^3$)와 2,4-TDI(기하평균 $4.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$)보다는 낮은 수준이었다. 한편, MDI 노출수준은 경질의 PUR 제조공정에서 조사한 Kääriä et al.(2001)의 $0.03 \sim 3.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 와 비슷하였고, Kang & Kim(1999)의 자외선 코팅작업에서의 $0.15 \sim 0.54 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 보다는 약간 높은 수준이었다. MDI가 포함된 접착제를 이용한 합성목 제조공정(Woellner et al., 1997)이나 병원의 plaster cast 취급과정(Donnelly et al., 2004)에서도 직업성 천식이 유발될 수 있다고 하였다. 최근에는 PUR이 코팅된 금속에 대한 용접, 절단 및 사상공정에서도 이소시아네이트가 열분해산물로 비산된다고 하였다(Boutin et al., 2006). 이 연구에서는 TDI와 MDI에 대해 denuder sampler를 이용하여 가스상과 입자상을 분리채취한 후 정량 분석한 결과, 2,6-TDI, 2,4-TDI 및 MDI의 공기 중 가스상 비산농도는 각각 90%, 77% 및 77%로써 입자상에 비해 높은 것으로 조사되었으나, 비교 가능한 선행연구가 없었다. 따라서 향후 연구 규모를 확대하고 다양한 작업공정에 대한 물리적 비산특성 등에 대한 연구가 필요하였다.

디이소시아네이트는 호흡기뿐만 아니라 피부를 통해서도 감작될 수 있다(Creely et al., 2006; Fent,

2008; Redlich & Herrick, 2008; Liljelind, 2010). Brown & Burkert(2002)의 고찰연구에 따르면 피부노출은 직업성 호흡기 질환을 유발할 수 있으며 HDI, TDI 및 MDI 등은 피부감작제로 분류될 수 있기 때문에 피부노출을 통한 체내 흡수를 반영하기 위해서는 작업환경평가와 더불어 생물학적 모니터링을 동시에 수행할 필요가 있다고 하였다. 따라서 생물학적 모니터링을 통해 흡입, 경구 및 경피 등 노출 경로를 파악하는 것은 산업위생학적으로 중요하다. 디이소시아네이트에 대한 생체노출지표는 Roseberg & Saviolainen(1986)에 의해 제안된 이소시아네이트에서 유래된 디아민을 소변이나 혈장에서 분석하는 것에 기반을 두고 있다.

이 연구에서 작업종료 후에 채취한 소변 중 디아민은 대조군에 비해 유의하게 높았는데, 노출군의 2,6-TDA 농도는 $0.63 \mu\text{g/g creatinine}$ 이었고 2,4-TDA 농도는 $0.44 \mu\text{g/g creatinine}$ 이었으나, 대조군은 모두 검출되지 않았다. MDA 농도 역시 노출군이 $4.21 \mu\text{g/g creatinine}$ 으로서 대조군의 $0.17 \mu\text{g/g creatinine}$ 보다 유의하게 높았다. 디아민의 소변 중 반감기는 2-5시간 정도이며, 따라서 소변채취는 작업 종료 후에 실시하여야 하고 그 농도는 당일 노출을 반영한다고 하였다(Roseberg & Saviolainen, 1986). 이 연구에서 노출군의 작업 전·후 디아민 농도(median)를 비교한 결과, 2,6-TDA($0.63 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $0.34 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.017$)와 MDA($4.21 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $3.18 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.017$)는 작업 후의 농도가 작업 전보다 유의하게 높았다. 2,4-TDA의 경우는 통계적으로 유의하지는 않았지만 작업 후의 농도(median)가 작업 전보다 높은 경향을 보였다($0.44 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $0.26 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.107$). 그러나 대조군의 경우 소변 채취시간에 따른 디아민의 농도 차이는 없었다($p>0.05$). 이 연구에서 비록 분석한 시료수가 적었지만 공기 중 디이소시아네이트 노출농도와 작업 후 소변 중 디아민 농도간의 상관분석결과 모두 높은 상관성을 나타냈다(2,6-TDI vs 2,6-TDA, $\rho=0.952$, $p<0.001$; 2,4-TDI vs 2,4-TDA, $\rho=0.833$, $p=0.010$; MDI vs MDA, $\rho=0.952$, $p<0.001$). Ahn et al.(1995)의 선행연구에서는 공기 중 TDI와 소변 중 TDA간에 유의한 상관관계가 없다고 하였으나 Sennbro et al.(2004b)은 공기 중 TDI 농도와 소변 중

TDA 농도 간에는 높은 상관성($0.75\sim0.88$)을 보인다고 하였다. 이번 연구에서 작업 후의 소변중 대사산물의 농도가 작업 전보다 높거나(2,6-TDA, MDA) 높은 경향(2,4-TDA)을 나타냈고, TDI 및 MDI의 공기 중 노출농도와 소변 중 대사산물 간에 높은 상관성을 나타내는 것으로 볼 때 작업 후의 소변 중 디아민은 당일 노출량을 반영하는 것으로 보이며, 소변 중 TDA와 MDA는 공기 중 TDI와 MDI의 생물학적 모니터링을 위한 생체 노출지표로서 적용이 가능할 것으로 판단된다.

이 연구는 비록 노출군 8명을 대상으로 하였다는 제한점이 있지만, 이 연구에서 적용한 공기 중 TDI 및 MDI 시료채취 및 분석방법은 가스상 및 입자상에 대하여 각각 노출평가가 가능하기 때문에 디이소시아네이트의 물리적 비산특성 차이를 비교할 수 있었다. 소변 중의 디아민 분석방법 역시 TDI와 같이 저농도 노출공정에 대한 생물학적 모니터링이 가능하다는 것을 확인할 수 있었다. 이 연구에서 적용한 공기 중 디이소시아네이트와 소변 중 디아민에 대한 정량분석 방법은 HDI와 같은 지방족 디이소시아네이트 뿐만 아니라 모노이소시아네이트까지 정량분석이 가능하기 때문에(ISO, 2013), 향후 다양한 노출공정에 대하여 연구대상자를 확대하고 소변 중 생체지표에 대한 영향변수 등을 고려할 뿐만 아니라 역학 연구등과 연계한 생물학적 허용기준 설정을 위한 연구가 필요하였다.

V. 결 론

이 연구는 MDI-PUR을 이용한 자동차 내장재 제조 작업자를 대상으로 소변 중 TDA와 MDA를 분석하여 공기 중 TDI와 MDI의 생물학적 모니터링을 위한 생체 노출지표로서의 적용 가능성을 보고자 하였으며, 연구결과는 다음과 같다.

1. 작업공정상 원료물질로 사용하였던 MDI의 노출농도(median)는 $1.83 \mu\text{g/m}^3$ 으로 가장 높았으며, 2,6-TDI와 2,4-TDI는 각각 $0.09 \mu\text{g/m}^3$ 와 $0.06 \mu\text{g/m}^3$ 이었다. 공기 중 가스상으로 비산되는 디이소시아네이트의 농도는 2,6-TDI, 2,4-TDI 및 MDI가 각각 90%, 77.1% 및 77%로 입자상보다 높았다.

2. 노출군의 소변 중 디아민 농도는 대조군에 비해

모두 높았다($p<0.01$).

3. 노출군에서 소변 중 2,6-TDA의 농도(median)는 작업 후가 작업 전보다 높았고($0.63 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $0.34 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.017$), MDA의 농도 역시 작업 후가 작업 전보다 높았다($4.21 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $3.18 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.017$). 2,4-TDA는 작업 후가 작업 전보다 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다($0.44 \mu\text{g/g creatinine}$ vs $0.26 \mu\text{g/g creatinine}$, $p=0.107$). 그러나 대조군에서의 소변 중 디아민 농도는 소변 채취시간에 따른 차이가 없었다($p>0.05$).

4. 공기 중 디이소시아네이트 노출농도와 작업 후의 소변 중 디아민 배설농도 간에는 높은 상관성(2,6-TDI vs 2,6-TDA, $\rho=0.952$, $p<0.001$; 2,4-TDI vs 2,4-TDA, $\rho=0.833$, $p=0.010$; MDI vs MDA, $\rho=0.952$, $p<0.001$)을 나타냈다.

연구대상자가 노출군 8명과 대조군 8명으로 적었다는 제한점은 있었지만, 소변 중 디아민 농도는 노출군이 대조군보다 높았고, 노출군에서 작업 후가 작업 전의 농도보다 높았을 뿐 아니라 공기 중 TDI 및 MDI 농도와 소변 중 TDA 및 MDA 농도 간에 높은 상관관계를 나타냈다는 점에서 볼 때, 소변 중 TDA와 MDA는 공기 중 TDI 및 MDI의 생체 노출지표로서 적용 가능하다는 것을 확인하였다. 따라서 향후 다양한 이소시아네이트 노출공정에 대하여 연구대상자를 확대하는 등 보다 신뢰성 있는 연구를 통해 생물학적 허용기준을 마련할 필요가 있었다.

References

American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH). 2013 TLVs and BELs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substance and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH, ACGIH, 2013

Anh YS, Roh JH, Kim CN, Park YJ, Jung SH. Biological monitoring of workers exposed to toluene diisocyanate. *The Kor J Occup Med* 1995;7(2):354-361

Boutin M & Dufresne A. Determination of Airborne Isocyanates Generated During the Thermal Degradation of Car Paint in Body Repair Shops. *Ann Occup Hyg* 2006;50(4):385-393

Brown WE & Burkert AL. Biomarkers of toluene

diisocyanate exposure. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17(12):840-845

Carino M, Aliani M, Licitra C, Sarno N, Ioli F. Death due to asthma at workplace in a diphenylmethane diisocyanate-sensitized subject. *Respiration* 1997;64(1):111-113

Creely KS, Hughson GW, Cocker J, Jones K. Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological and air monitoring methods. *Ann Occup Hyg* 2006;50(6):609-621

Dahlin J. Aerosols of isocyanates, amines and anhydrides. 2007 Universitetservice, US-AB. Stockholm (ISBN 978-91-7155-415-4)

Donnelly R, Buick JB, Macmahon J. Occupational asthma after exposure to plaster casts containing methylene diphenyl diisocyanate. *Occup Med(Lond)* 2004;54(6):432-434

Fent KW, Jayaraj K, Ball LM, Nylander-French LA. Quantitative monitoring of dermal and inhalation exposure to 1,6-hexamethylene diisocyanate monomer and oligomers. *J Environ Monit* 2008;10(4):500-507

Glindmeyer HW, Lefante JJ Jr, Rando RJ, Freyder L, Hnizdo E et al. RN. Spray-painting and chronic airways obstruction. *Am J Ind Med* 2004;46(2):104-111

Health and Safety Executive(HSE).(2005) EH40/2005 Workplace exposure limit. Sudbury Suffolk, UK: HSE books

HSE.(2009) Safety in motor vehicle repair: working with isocyanates paints. INDG 388(rev1). Available at <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg388.pdf>. Accessed 16 Jan 2014

IARC monographs volumes 1-109(14 January 2014). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

International Organization for Standardization(ISO) 17734-1:2013(E) Determination of organonitrogen compounds in air using liquid chromatography and mass spectrometry - Part I: Isocyanates using dibutylamine derivatives. 2nd edition(2013.12.01.)

Jeong JY. Assessment of Worker's Diisocyanates Skin Exposure at Polyurethane Foam manufacturing Companies. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2013; 23(2):57-64

Kääriä K, Hirvonen A, Norppa H, Piirilä P, Vainio H. Exposure to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) during moulding of rigid polyurethane foam: determination of airborne MDI and urinary 4,4'-methylenedianiline(MDA). *Analyst* 2001;126(4):476-479

Kang HK & Kim H. Assessment of total isocyanates by OSHA and NIOSH analytical methods : accuracy and

- precision and airborne concentrations by process. Korean Ind Hyg Assoc J 1999;9(2):1-18
- Lee SI, Cho BM, Hwang IK, Lee CH, Park JR. A study on comparison of the metabolites related with working methods and immunity of the toluene diisocyanate-exposed workers. Korean J Occup Med, 1998;10(3): 320-332
- Liljelind I, Norberg C, Egelrud L, Westberg H, Eriksson K et al. Dermal and inhalation exposure to methylene bisphenyl isocyanate(MDI) in iron foundry workers. Ann Occup Hyg 2010;54(1):31-40
- Liu Q & Wisnewski AV. Recent developments in diisocyanate asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(5 Suppl 2):35-41
- Marand A, Karlsson D, Dalene M, Skarping G. Determination of amines as pentafluoropropionic acid anhydride derivatives in biological samples using liquid chromatography and tandem mass spectrometry. Analyst 2004;129(6):522-528
- Marand A, Karlsson D, Dalene M, Skarping G. Solvent-free sampling with di-n-butylamine for monitoring of isocyanates in air. J Environ Monit 2005;7(4):335-43
- Ott MG. Occupational asthma, lung function decrement, and toluene diisocyanate(TDI) exposure: a critical review of exposure-response relationships. Appl Occup Environ Hyg 2002;17(12):891-901
- Petsonk EL, Wang ML, Lewis DM, Siegel PD, Husberg BJ. Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. Chest. 2000;118(4):1183-1193
- Piirilä PL, Nordman H, Keskinen HM, Luukkonen R, Salo SP et al. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):516-522
- Pronk A, Yu F, Vlaanderen J, Tielemans E, Preller L et al. Dermal, inhalation, and internal exposure to 1,6-HDI and its oligomers in car body repair shop workers and industrial spray painters. Occup Environ Med 2006;63(9):624-631
- Rattery NJ, Botham PA, Hext PM, Woodcock DR, Fielding I et al. Induction of respiratory hypersensitivity to diphenylmethan-4,4'-diisocyanate (MDI) in guinea pigs. Influence of route of exposure. Toxicol 1994;88:15-30
- Redlich CA & Karol MH. Diisocyanate asthma: clinical aspects and immunopathogenesis. Int Immunopharmacol 2002;2(2-3):213-224
- Redlich CA & Herrick CA. Lung/skin connections in occupational lung disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8(2):115-119
- Rosenberg C & Savolainen H. Determination of occupational exposure to toluene diisocyanate by biological monitoring. J Chromatogr 1986;367(2) :385-392
- Sabbioni G, Dongari N, Kumar A. Determination of a new biomarker in subjects exposed to 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate. Biomarkers 2010;15(6) :508-515
- Sari-Minodier I, Charpin D, Signouret M, Poyen D, Vervloet D. Prevalence of self-reported respiratory symptoms in workers exposed to isocyanates. J Occup Environ Med 1999;41(7):582-588
- Sennbro CJ, Lindh CH, Ostin A, Welinder H, Jönsson BA et al. A survey of airborne isocyanate exposure in 13 Swedish polyurethane industries. Ann Occup Hyg 2004a;48(5):405-414
- Sennbro CJ, Lindh CH, Tinnerberg H, Welinder H, Littorin M. Biological monitoring of exposure to toluene diisocyanate. Scand J Work, Environ Health 2004b; 30(5):371-378
- Tinnerberg H, Dalene M, Skarping G. Air and Biological Monitoring of Toluene Diisocyanate in a Flexible Foam Plant. Am Ind Hyg J 1997;58(3): 229-235
- Usui Y, Aida H, Kimura Y, Miura H, Takayama S et al. Hypersensitivity pneumonitis induced by hexamethylene diisocyanate. Intern Med 1992 ;31(7):912-916
- Woellner RC, Hall S, Greaves I, Schoenwetter WF. Epidemic of asthma in a wood products plant using methylene diphenyl diisocyanate. Am J Ind Med 1997;31(1):56-63