

보건분야 - 연구자료
연구 원 99-53-123
H-RD-I-99-53-123

작업장 유기용제류 폭로에 따른 피부독성 연구



한국산업안전공단
산업안전보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고서를 산업재해예방 기술연구 개발 및 보급사업의 일환으로 수행한 “작업장 유기용제류 폭로에 따른 피부독성 연구” 사업의 최종보고서로 제출합니다.

1998. 12

주관 연구부서 : 산업안전보건연구원 산업화학물질연구센터

연구책임자 : 선임연구원 임철홍

공동연구자 : 책임연구원 김현영

목 차

I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	3
II. 재료 및 방법	4
1. 시험물질	4
2. 실험동물	4
3. 실험방법	4
III. 연구결과	7
1. 단일 유기용제의 피부흡수연구	7
2. 복합유기용제의 피부흡수연구	9
3. 피부보호크림의 효과 연구	11
IV. 고찰	12
1. 단일 유기용제의 피부흡수 연구	12
2. 복합유기용제의 피부흡수 연구	16
3. 피부보호크림의 효과 연구	18
V. 결론	19
VI. 참고문헌	20

I. 서 론

1. 연구배경

1) 유기용제의 피부흡수

작업장에서 세정제, 신나, 페인트 등에 사용되는 유기용제는 증기발생에 의한 흡입경로를 통하여 많은 부분이 흡수되고 있다. 따라서 이들 유기용제류의 작업 환경 관리는 유기용제류의 증기 발생 억제, 제거 또는 격리를 중심으로 이루어지고 있다. 그러나 작업공정에서 유기용제류는 호흡기를 통한 흡수뿐만 아니라 피부에 직접 노출되어 피부를 통하여 흡수되기도 한다.

피부는 화학물질이 체내로 흡수되지 않도록 하는 장벽으로 인식되어 왔으며 따라서 유기용제 등 화학물질이 피부를 통하여 흡수되는 부분은 관심이 미약하였다. 그러나 생물학적으로 성인에 있어서 피부가 차지하는 부분은 $2m^2$ 에 이르는 넓은 면적을 차지하고 있으며, 또한 전체 순환혈류의 1/3을 공급받고 있어 화학물질에 노출될 경우 피부는 화학물질이 흡수되는 주요 경로가 될 수 있다.

포유동물에 있어서 피부는 다층구조로 되어 있으며, 해부학적으로는 표피(epidermis)와 진피(dermis) 및 피하조직(hypodermis)으로 나뉘어 지며 각각은 다시 여러 층으로 구성되어 있다. 이 중 투과 장벽으로 기능 하는 것은 표피의 맨 바깥 층인 각질층(stratum corneum)인데 이것은 각질화된 죽은 세포가 여러층(15-20층) 쌓인 사이로 lipid-water bilayer(multilaminate structure)가 들어있는 회반죽된 벽돌담과 같은 구조로 되어있다. 화학물질이 피부를 통하여 흡수되는 경로는 크게 각질세포의 외부상을 가로지르는 방법과 외부상을 따라 투과하는 방법의 두 가지로 나눌 수 있다. 이러한 구조 때문에 화학물질은 각질층에서의 물에 대한 용해도 및 유기용제에 대한 용해도와 확산성에 의하여 투과속도가 결정된다. 즉 일반적으로 수용성이 크고 옥탄올 분배계수가 크며 분자의 크기가 작은 물질이 피부를 통하여 흡수될 가능성은 증가한다고 알려져 있다.

작업장에서 주로 사용되는 유기용제는 대부분이 분자량이 500미만의 작은 물질로 되어 있으며, 물질에 따라서 수용성, 지용성의 다양한 성질을 가지고 있는 구조로 구조적인 관점에서 본다면 모든 유기용제는 일반 화학물질에 비하여 피부흡수가 빠를 가능성을 가지고 있다.

2) 복합 유기용제류의 피부흡수

화학물질이 혼합될 경우에는 상승작용, 상가작용 등에 의하여 예상보다 큰 독성이 나타날 경우가 많다. 특히 피부는 혼합되어 피부에 접촉시 흡수량이 증가하는 현상이 보고되었다. 작업장에서 유기용제는 단일성분을 사용할 경우보다 2가지 이상의 물질을 혼합하여 사용하는 경우가 많으며 따라서 혼합유기용제의 피부투과속도를 측정하는 것은 예상치 못한 독성작용을 평가하는 데 주요한 역할을 할 수 있다.

현재까지 피부흡수연구는 의약품 및 화장품에서 많이 연구되어지고 있다. 의약품은 분자량이 1000이상인 경우가 대부분이며 따라서 피부를 통하여 흡수속도가 매우 낮다. 현재까지 피부흡수연구가 가장 활발히 이루어지는 분야는 제약분야로 의약품의 피부투과속도를 증가시키는 방법이 많이 연구되어 졌는데, 의약품의 흡수촉진제는 주로 각질층의 물리화학적 특성을 변화시키거나 손상을 일으켜 피부의 방어 기능을 떨어뜨리는 방법이 사용된다.

의약품 개발시 피부흡수속도를 증가시키는 방법은 메카니즘에 따라서 세 가지로 나눌 수 있다.

① Surfactants : 단백질의 구조를 변화시킴

- C10MSO (decylmethoxysulfoxide)
- sodium oleate
- Sodium lauryl sulfate

② solvents : 각질층을 팽창시킴

- DMSO(dimethylsulfoxide)
- 2-pyrrolidone
- dimethylformamide

③ Binary system : opening up the multilaminate pathway

- oleic acid + propylene glycol
- oleyl methyl sulfoxide + propylene glycol
- azone

즉, 피부투과속도를 증가시키기는 물질중에는 유기용제류가 다수 사용하고 있음을 알 수 있다. 유기용제는 그 성질상 각질층을 팽창시키며, 단백질의 구조를 변화시킬 수 있기 때문에 유기용제는 다른 물질의 피부투과속도를 증가시킬 수 있음을 알 수 있다. 따라서 유기용제류의 피부흡수속도 연구에 있어서는 단일물

질 뿐만 아니라 2가지 이상의 복합물질에 대한 흡수속도에 대한 연구가 매우 필요하다 할 수 있다.

3) 피부보호크림

현재까지 유기용제의 피부흡수에 대한 정량적인 연구는 미흡하며, 따라서 피부를 통한 유기용제의 흡수를 억제할 보호구에 대한 연구는 미미한 수준이다. 현재 유기용제를 사용할 때 착용하는 보호장갑, 보호의는 성분상 유기용제의 투과를 방지할 성질을 가지고 있지 못한 것이 많으며, 오히려 이들 보호장비에 유기용제가 노출되어 지속적으로 피부에 접촉시키는 작용을 할 수 있다. 따라서 피부보호크림은 유기용제에 의한 피부의 손상방지 뿐만 아니라 유기용제의 피부흡수를 억제하여 유기용제에 의한 전신독성을 예방 할 하나의 방법으로 생각할 수 있다. 그러나 현재까지 피부흡수를 방지할 피부보호크림은 작업장에서 상용되지는 않고 있으며, 또한 피부보호크림은 주로 유기용제의 직접적인 접촉에 의한 피부손상을 방지할 목적으로 사용된다.

2. 연구목적

본 연구는 유기용제가 작업장에서 사용될시 피부흡수에 의한 독성을 예방하고자 단일유기용제, 복합유기용제의 피부흡수속도 및 피부보호크림의 효과를 측정함으로써 작업장에서 많이 사용되고 있는 유기용제의 피부를 통한 전신독성의 위험성의 인식하고 피부를 통한 흡수를 예방하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

시험물질은 현재 노출기준이 설정된 유기용제 26종과 1-bromopropane을 선정하여 피부투과속도 연구에 사용하였다. 실험에 사용한 유기용제는 모두 특급시약을 사용하였으며, 이중 methanol, ethanol, 1-butanol은 merck (USA)에서 구입하였고, isopropyl alcohol, 2-methoxyethanol, isoamyl alcohol, toluene은 sigma (USA)에서 구입하였으며, 2-butanol, xylene, styrene, ethylbenzene, ethyl acetate, chloroform, 1-bromopropane, DMF는 junsei (Japan)에서 구입하였으며, butyl acetate, 1,1,1-trichloroethane는 Aldrich (USA)에서 구입하였으며, 1,1,2,2-tetrachloroethane, 1,2-dichloro ethane, dichloromethane, 1,1-dichloroethylene, trichloroethylene, chloromethane은 yakuri (Japan)에서 구입하였고, 1,2,3-trichloropropane, 1,1,2-trichloropropane, 1,2-dichloropropane, 2-bromopropane은 TCI (Japan)에서 구입하였다.

2. 실험동물

유기용제의 피부투과속도 측정을 위한 실험동물은 8주령의 수컷 SD (Sprague Dawley) 랫트 (대한실험동물센터)를 구입하여 동물사육실에서 1주간 순화한 후 9-11주령의 건강한 동물을 사용하였다. 순화 및 사육기간중 실험동물에는 사료와 물을 제한하지 않고 공급하였으며, 사육환경은 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 5\%$ 로 조절하였으며 12시간 간격 (조명시간 : 07:00 - 19:00)으로 명암을 조절하였다.

3. 실험방법

1) 피부의 분리

9-11주령의 수컷 SD 랫트를 Pnetobarbital (Hanlim Pharm. Co) 50mg/kg으로 마취시켜 수술용 고정틀에 고정한 후 복부의 털을 전기 제모기로 제거하였다. 실험에 사용할 피부는 복부로부터 분리하였으며, 분리된 피부에서 부착된 지방질 및 모세혈관등의 부착물을 제거한 후, 피부의 안쪽면을 알루미늄 호일이 깔린 고정틀쪽으로, 피부의 표면은 위로하여 고르게 펴서 고정시켰다. 피부투과 시험을 위하여 피부의 표면에 지름 18 mm의 테플론 링을 순간접착제(a-cycloacrylate)

와 무거운 납기둥 (지름 30mm, 높이 7cm) 으로 눌러 붙여서 피부투과실험에 사용하였다.

2) 확산셀 장치

확산셀은 그림1과 같은 모양을 사용하였다. 테플론 링에 고정된 피부의 표면이 확산셀의 위를 향하도록 하여 확산셀을 장치하고 확산셀의 아래부분은 0.9 %의 생리식염수 14.5 ml 가하였고 확산셀의 윗부분은 시험에 사용할 유기용제 0.5 ml 를 가하였다.

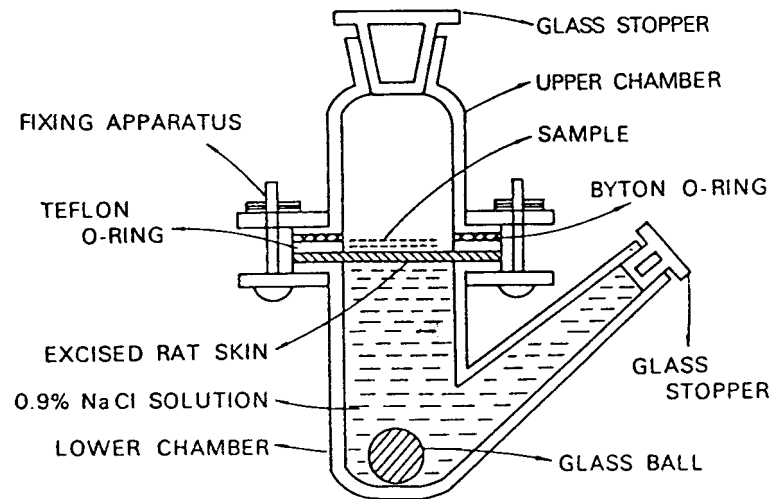


Fig. 1 Diffusion cell

3) 혼합유기용제 실험

혼합유기용제의 피부투과속도를 측정하기 위하여 유기용제를 각각 용량비 1:1 로 혼합하여 사용하였다.

4) 피부보호크림 실험

피부보호 크림이 피부투과속도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 현재 실험실에서 피부보호제로 사용되는 butane, triethanolamine, stearate, sorbitol, propylene glycol, propane, Glycerin, dimethicone, methylparaben, propylparaben, chamomile등이 포함된 피부보호크림 (Maryl Skin Guard) 을 사용하였다. 피부보호크림의 피부투과 속도 억제능을 측정하기 위하여 피부보호크림을 피부표면에 충분히 바른 뒤 유기용제의 피부투과속도를 측정하여 피부보호크림을 가한 피부와 가하지 않은 피부의 투과속도를 비교하였다.

5) 피부투과속도 측정

그림1의 확산셀에 피부를 장치하고 피부투과속도를 측정할 유기용제 0.5 ml를 피부의 표면에 가한 후 피부투과실험용 진탕기에서 온도 32 ℃, 회전수 100 rpm으로 진탕하였다. 피부투과속도를 측정하기 위하여 1, 2, 3, 4 시간에서 생리식염수 층에서 1 μ l을 취하여 FID가 장착된 가스크로마토그래피를 이용하여 피부를 투과한 유기용제의 양을 측정하였다. 혼합유기용제의 경우에는 피부투과속도를 측정하기 위하여 0.5, 1, 1.5, 2 시간에서 시료를 분석하였다.

6) 시험물질의 피부투과량

시험물질의 투과량은 시간별로 투과된 시험물질의 양 (μ l/ml)을 측정하고 이의 농도를 시험물질의 비중 (Sg)과 흡수액의 총량을 곱하고, 피부표면적의 면적을 나누어 구하였다.

$$\text{피부투과량 (mg/cm}^2\text{)} = \text{투과된 시험물질량 (}\mu\text{l/ml)} \times \text{비중(Sg)} \times 14.5 \text{ ml} / 2.54 \text{ cm}^2$$

Ⅲ. 연 구 결 과

1. 단일 유기용제의 피부흡수연구

본 연구에서 사용한 유기용제의 피부투과속도 측정 결과를 Table 1에 나타내었다. 실험결과 시험물질에 따라 피부투과속도의 차이는 있었으나 특히 DMF와 Dichloromethane의 피부투과속도가 매우 높아 DMF의 피부투과속도는 $20.23 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, Dichloromethane의 피부투과속도는 $25.73 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 이 두 물질은 피부에 접촉시 대부분 피부를 통하여 흡수되었다.

화학물질의 구조에 따른 피부투과속도를 비교한 결과 방향족 유기용제인 toluene, xylene, styrene, ethylbenzene의 피부투과속도는 다른 유기용제에 비하여 낮게 나타났다. Toluene, xylene, styrene, ethylbenzene, cumene의 피부투과속도는 각각 0.28 , 0.06 , 0.23 , 0.09 , $0.07 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 나타났다. 알콜류 유기용제중 methanol의 피부투과속도가 $5.55 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 가장 빠르게 나타났으며, $\text{methanol} > 2\text{-methoxyethanol} > 2\text{-butanol} > \text{isoamyl alcohol} > 1\text{-butanol} > \text{ethanol} > \text{isopropylalcohol}$ 순으로 나타났다. 알콜류 유기용제의 피부투과속도는 2-methoxyethanol이 $3.76 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 2-butanol이 $1.90 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, isoamyl alcohol이 $1.28 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1-butanol이 $1.20 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, ethanol이 $1.10 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, isopropyl alcohol이 $0.93 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 나타났다.

아세테이트류인 butyl acetate와 ethyl acetate의 피부투과속도는 각각 $0.61 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, $2.18 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 나타났다.

염소화 탄화수소류의 피부투과속도는 dichloromethane이 $25.73 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 으로 특히 빨랐으며, chloroform이 $2.06 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1,1-dichloroethylene이 $1.33 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1,1,2-trichloroethane이 $1.15 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1,2-dichloropropane이 $0.90 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1,2,3-trichloropropane이 $0.48 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1,1,2,2-tetrachloroethane이 $0.42 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, 1,1,1-trichloroethane이 $0.37 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, trichloroethylene이 $0.32 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 으로 나타났다.

Table 1. In vitro dermal penetration rates of organic solvents

Chemicals	Amount of organic solvents penetrated (mg/cm ²)				penetration rate
	1hr	2hr	3hr	4hr	
methanol	4.937±0.822	11.368±2.858	16.349±2.977	21.789±3.398	5.55
ethanol	0.520±0.179	1.768±0.300	2.757±0.593	3.865±0.615	1.10
isopropyl alcohol	0.474±0.194	1.320±0.136	2.574±0.469	2.862±1.049	0.93
1-butanol	1.053±0.282	1.507±0.609	2.597±0.866	3.948±1.449	1.20
2-butanol	0.787±0.181	1.658±0.275	2.972±0.222	5.357±0.841	1.90
2-methoxyethanol	1.064±0.339	3.071±0.848	6.964±1.924	11.049±2.497	3.76
isoamyl alcohol	0.372±0.092	1.374±0.329	2.503±0.543	3.988±0.555	1.28
toluene	0.121±0.021	0.207±0.104	0.550±0.193	0.753±0.087	0.28
xylene	0.047±0.069	0.104±0.049	0.170±0.096	0.228±0.100	0.06
styrene	0.013±0.019	0.172±0.087	0.412±0.206	0.639±0.240	0.23
ethylbenzene	0.017±0.011	0.055±0.031	0.154±0.051	0.234±0.069	0.09
cumene	ND	0.006±0.015	0.059±0.011	0.142±0.041	0.07
butyl acetate	0.379±0.110	0.859±0.132	1.415±0.237	2.062±0.447	0.61
ethyl acetate	1.558±0.596	3.113±0.540	5.043±1.578	8.172±1.635	2.18
chloroform	2.222±0.448	4.430±1.043	6.530±1.140	7.633±1.453	2.06
1,1,2,2-tetrachloroethane	0.090±0.076	0.291±0.062	0.701±0.276	1.113±0.251	0.42
1,1-dichloroethylene	1.805±0.264	3.012±0.247	4.058±0.928	4.592±0.629	1.33
1,2-dichloroethane	0.196±0.067	0.686±0.223	1.510±0.194	2.303±0.361	0.81
trichloroethylene	0.289±0.070	0.543±0.170	1.037±0.203	1.160±0.103	0.32
dichloromethane	19.865±4.942	53.266±10.94	83.037±17.45	95.711±18.89	25.73
1,2,3-trichloropropane	0.168±0.088	0.516±0.157	1.144±0.237	1.364±0.242	0.48
1,1,2-trichloroethane	0.642±0.144	2.202±0.377	3.123±0.995	3.889±1.440	1.15
1,2-dichloropropane	0.398±0.096	1.532±0.495	2.216±0.400	2.966±0.690	0.90
1,1,1-trichloroethane	0.290±0.089	0.721±0.125	0.844±0.198	1.444±0.166	0.37
1-bromopropane	0.909±0.281	3.614±0.999	6.422±1.823	11.274±2.544	3.98
2-bromopropane	1.394±0.190	3.233±0.866	7.062±0.801	11.086±2.047	4.04
DMF	18.055±5.783	48.273±11.80	63.786±5.195	74.359±6.544	20.23

2. 복합유기용제의 피부흡수 연구

Methanol과 여러종류의 유기용제를 혼합하여 피부투과속도를 측정하여 그 결과를 Table 2와 Table 3에 나타나내었다. 혼합유기용제는 용량비 1:1로 혼합하여 혼합된 물질은 단일물질에 비하여 1/2의 양이 피부에 접촉하게 된다.

Methanol을 다른 용제와 혼합하여 피부투과속도를 측정한 결과 methanol의 피부투과속도는 $5.55 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 였는데 methanol을 ethanol과 혼합시는 피부투과속도가 $2.26 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 되었으며, isopropyl alcohol과 혼합시는 $1.79 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 되었다.

Methanol을 방향족 탄화수소류인 toluene, styrene, ethylbenzene, xylene과 혼합시 피부투과속도가 크게 증가하였다. Methanol 단독 접촉시의 피부투과속도가 $5.55 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 에 비하여 toluene, styrene, ethylbenzene과 혼합시에는 피부투과속도가 각각 $66.00 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, $80.00 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$, $71.00 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 크게 증가하였다. 이는 이전의 isopropyl alcohol과 toluene을 혼합시 isopropyl alcohol의 피부투과속도가 크게 증가한 것과 유사한 결과로 방향족 탄화수소류는 알콜류 유기용제의 피부투과속도를 크게 증가시키는 것을 예측할 수 있다.

Hairless 랫트의 피부를 이용한 혼합유기용제의 피부투과속도를 측정한 실험에서 n-propyl alcohol을 xylene과 혼합시 n-propyl alcohol의 피부투과속도는 $1.38 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 에서 $56.70 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 으로 피부투과속도가 크게 증가하였으나 n-hexyl alcohol을 xylene과 혼합시에는 피부투과속도가 $1.18 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 에서 $0.76 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 으로 감소한 결과를 보였다(자료제시 안함). 이상의 결과 방향족 탄화

Table 2. Dermal penetration rate of methanol by mixing with various organic solvents.

chemical name	0.5hr	1hr	1.5hr	2hr	penetration rates of methanol
ethanol	0.714 ± 0.349	1.427 ± 0.695	2.680 ± 0.518	3.574 ± 0.691	2.26
isopropyl alcohol	0.779 ± 0.170	1.594 ± 0.342	2.511 ± 0.397	3.271 ± 0.351	1.79
toluene	11.724 ± 2.609	47.08 ± 7.661	65.78 ± 12.06	71.36 ± 7.677	66.00
styrene	10.578 ± 4.458	53.16 ± 10.43	72.79 ± 8.305	78.00 ± 9.770	80.00
ethylbenzene	8.086 ± 1.511	44.34 ± 20.89	74.32 ± 7.370	72.46 ± 9.630	71.00
butyl acetate	1.461 ± 1.079	13.39 ± 4.298	30.49 ± 11.96	53.63 ± 13.01	40.00
ethyl acetate	2.324 ± 0.568	4.440 ± 1.222	6.183 ± 1.466	8.271 ± 2.130	3.92

수소류는 methanol, ethanol, propyl alcohol과 같은 탄소수가 적은 알콜류 유기용제의 피부투과속도를 크게 증가시키는 것으로 판단된다.

Methanol을 아세테이트류인 butyl acetate와 ethyl acetate와 혼합시에는 상반된 결과가 나타났는데, butyl acetate와 혼합시에는 피부투과 속도가 40.00 mg/cm²/hr로 크게 증가하였지만 ethyl acetate와 혼합시에는 피부투과속도가 3.92 mg/cm²/hr로 피부투과속도의 증가가 나타나지 않았다. Hairless 랫트를 이용한 또다른 연구에 의하면 xylene은 ethyl acetate의 피부투과속도를 증가시키며, butyl acetate의 피부투과속도는 증가시키지 않았다. 이상의 결과 비극성이 강한 유기용제는 극성이 강한 알콜류 유기용제의 피부투과속도를 증가시키는 것으로 판단된다.

Methanol과 용량비 1:1로 혼합시 유기용제의 피부투과속도는 Table 3에 나타내었다.

Table 3. Dermal penetraion rates of varous organic solvents by mixing with methanol

chemical name	1hr	2hr	3hr	4hr	penetration rate
ethanol	0.426 ± 0.417	1.688 ± 0.420	3.064 ± 1.885	3.970 ± 2.527	1.20
isopropyl alcohol	0.056 ± 0.038	0.348 ± 0.125	0.453 ± 0.073	0.638 ± 0.155	0.29
toluene	0.079 ± 0.039	0.270 ± 0.177	0.528 ± 0.235	0.768 ± 0.388	0.26
styrene	0.022 ± 0.014	0.042 ± 0.005	0.098 ± 0.018	0.116 ± 0.024	0.04
ethylbenzene	0.023 ± 0.022	0.191 ± 0.096	0.362 ± 0.165	0.605 ± 0.173	0.21
butyl acetate	0.539 ± 0.190	1.219 ± 0.341	1.737 ± 0.391	2.512 ± 1.243	0.65
ethyl acetate	0.843 ± 0.207	1.513 ± 0.728	2.222 ± 1.257	2.907 ± 1.825	0.75

3. 피부보호크림의 효과 연구

피부보호 크림의 유기용제에 대한 피부투과속도 억제능을 측정하기 위하여 염소화 탄화수소류에 대한 피부투과속도를 비교하여 Table 4에 나타내었다.

실험결과 피부보호크림은 trichloroethylene, 1,2,3-trichloropropane, dichloromethane, 1,2-dichloropropane의 피부투과 속도를 각각 59.4 %, 54.2 %, 31.0 %, 34.0 % 억제하는 것으로 나타났다. 그러나 1,2-dichloroethane, 1,2,3-trichloropropane, 1,1,2-dichloroethane, 1,1,1-trichloroethane의 피부투과속도에는 거의 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

Table 4. Effect of skin-protecting cream on the dermal penetration rate.

chemicals	보호크림도포전 피부투과속도	보호크림도포후 피부투과속도	피부투과 억제율(%)
1,2-dichloroethane	0.81	0.72	0.1
trichloroethylene	0.32	0.13	59.4
dichloromethane	25.73	17.75	31.0
1,2,3-trichloropropane	0.48	0.22	54.2
1,1,2-trichloroethane	1.15	0.97	19.0
1,2-dichloropropane	0.90	0.56	34.3
1,1,1-trichloroethane	0.38	0.38	0.0

IV. 고 찰

1. 단일 유기용제의 피부흡수 연구

피부는 외부의 이물질이 생체내로 들어오는 것을 막아주는 장벽으로 인식되어 피부를 통한 화학물질의 흡수는 그동안 독성학적인 관점에서 크게 주목을 받지 못한 것이 사실이다. 그러나 Schwenkenbecker이 지용성 물질이 피부를 잘 투과한다는 사실을 보고한 이후 화학물질의 피부를 통한 흡수는 지속적으로 연구되어 왔다.

화학물질의 피부투과에 의한 전신독성은 산업독성분야에서도 높은 관심을 보여 ACGIH의 TLV에서는 피부흡수에 의해 전신독성을 일으킬 물질에 대하여 “피부” 표시를 하고 있으며 노동부에서도 노출기준 설정시 “피부” 표시를 하여 현재 노출기준 설정 물질중 150종에 대하여 “피부” 표시가 되었있다. 그러나 노출기준 설정시 화학물질의 정량적이 피부흡수에 관한 자료는 거의 없다. 따라서 본 연구에서는 methanol을 포함한 27종에 대한 유기용제의 피부투과속도 결과 및 혼합물질에 대한 피부투과속도 결과를 나타내고자 하였다.

화학물질의 피부투과속도는 화학물질의 분자량, 용해도, 분배계수에 매우 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 즉, 분자량이 작은 물질, 물에 대한 용해도가 큰 물질, 분배계수가 큰 물질의 피부투과속도가 높은 것으로 알려져 있다.

작업장에서 사용되는 유기용제는 분자량 200 미만의 물질이 대부분을 차지하고 있으며 따라서 유기용제류는 물에 대한 용해도 및 분배계수에 따라서 피부투과속도가 클 가능성이 매우 크다. 본 연구에 사용된 유기용제는 분자량이 32.04에서 167.85로 분자량이 작은 물질로 유기용제는 분자의 크기만 고려한다면 모두 피부투과속도가 빠를 가능성이 있는 물질로 되어 있다. Table 5에서는 피부투과속도를 측정한 유기용제의 분자량 등 물리적 성질과 피부투과속도를 나타내었다. 이중 용해도는 EPIwin 프로그램에 의해 예측된 수치를 나타내었다.

피부투과속도와 유기용제의 물리적 성질을 비교한 결과, 물에 대한 용해도가 높은 물질인 methanol, 2-methoxyethanol, DMF의 피부투과속도가 특히 높게 나타났다으며, 클로로화합물중에서 용해도가 가장 큰 dichloromethane의 피부투과속도가 매우 크게 나타났다.

분배계수도 피부투과속도에 매우 영향을 주는 인자로 알려져 있으나 본 실험결과에서는 물에대한 용해도가 매우 낮은 방향족 탄화수소류는 피부투과속도가 매

우 낮게 나타났다. 따라서 방향족 탄화수소류에 대한 피부흡수연구는 동물생체를 이용한 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

화학물질의 노출기준 설정시 “피부” 표시는 화학물질이 피부를 통하여 흡수되어 전신독성을 일으킬 가능성이 큰 물질을 의미한다. 미국의 ACGIH TLV에서도 화학물질의 피부흡수가 예측되는 물질에 대하여 “피부” 표시를 하고 있다.

화학물질의 독성이 큰 물질은 적은 양이 피부를 통하여 흡수되어도 전신독성을 일으킬 가능성은 증가한다. Table 6에서는 유기용제의 피부투과속도와 노출기준을 비교하여 피부독성지수를 만들고 이를 “피부” 표시 유무와 비교하였다.

Table 6에 의하면 알콜류 유기용제의 경우 피부독성비율이 높은 methanol, 1-butanol, 2-methoxyethanol에서 피부표시가 되어 있음을 알수 있다. 방향족 탄화수소류에 있어서는 피부독성 지수가 가장 높은 styrene 에서 피부표시가 되어 있다. 클로로화합물의 경우, 피부독성 비율이 높은 1,1,2,2-tetrachloroethane, 1,2,3, trichloropropane, 1,1,2-trichloroethane에서 “피부” 표시가 되어 있으나, chloroform, 1,1-dichloroethylene, dichloromethane에서는 “피부”표시가 되어 있지 않았다. 2-bromopropane의 경우 피부투과속도가 매우 빠르며 ($4.04 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), 또한 노출기준도 매우 낮으나 “피부” 표시가 되어 있지 않았다.

그러나 본 연구결과에 따르면 chloroform, 1,1-dichloroethylene, dichloromethane 및 2-bromopropane 등은 “피부” 표시는 되어 있지 않지만 사용시 특히 피부흡수에 의한 전신독성에 주의하여야 할 것으로 판단된다. 즉, 노출기준 설정시 “피부” 표시는 피부흡수속도만을 기준으로 설정할 수는 없지만 몇가지 물질에 대해서는 독성 연구에 의해 자료가 보완하여 “피부” 표시에 대한 논의가 되어야 할 것으로 판단된다.

Table 5. Physical properties and dermal penetration rates of organic solvents

chemicals	Cas No.	분자량	용 해 도 ^a	분배계수	penetration rate
methanol	67561	32.04	1000000	0.77	5.55
ethanol	64175	46.07	790000	-0.31	1.10
isopropyl alcohol	67630	60.10	400000	0.05	0.93
1-butanol	71363	74.12	77000	0.88	1.20
2-butanol	78922	74.12	130000	0.61	1.90
2-methoxyethanol	109864	76.10	1000000	-0.77	3.76
isoamyl alcohol	123513	88.15	42000	1.16	1.28
toluene	108883	92.14	573	2.73	0.28
xylene	1330207	106.17	243	3.12	0.06
styrene	100425	104.15	344	2.95	0.23
ethylbenzene	100414	106.17	229	3.15	0.09
cumene	98828	120.20	75	3.66	0.07
butyl acetate	123864	116.16	3128	1.78	0.61
ethyl acetate	141786	88.11	29000	0.73	2.18
chloroform	67663	119.38	2096	1.97	2.06
1,1,2,2-tetrachloroethane	79345	167.85	573	2.39	0.42
1,1-dichloroethylene	75354	96.94	1810	2.13 ^a	1.33
1,2-dichloroethane	107062	98.96	6414	1.48	0.81
trichloroethylene	79016	131.39	779	2.42	0.32
dichloromethane	75092	84.93	11000	1.25	25.73
1,2,3-trichloropropane	96184	147.43	897	2.27	0.48
1,1,2-trichloroethane	79005	133.41	2167	1.89	1.15
1,2-dichloropropane	78875	112.99	1275	2.25 ^a	0.90
1,1,1-trichloroethane	71556	133.41	666	2.49	0.37
1-bromopropane	106946	122.99	1574	2.10	3.98
2-bromopropane	75263	122.99	1455	2.14	4.04
DMF	68122	73.10	980000	-1.01	20.23

Table 6. possibility of dermal toxicity of organic solvents

chemicals	투과속도	노출기준	피부독성지수 ^a	피부표시유무
methanol	5.55	200	2.78	s
ethanol	1.10	100	1.10	
isopropyl alcohol	0.93	400	0.23	
1-butanol	1.20	50	2.40	s
2-butanol	1.90	100	1.90	
2-methoxyethanol	3.76	5	65.20	s
isoamyl alcohol	1.28	100	1.28	
toluene	0.28	100	0.28	
xylene	0.06	100	0.06	
styrene	0.23	50	0.46	s
ethylbenzene	0.09	100	0.09	
cumene	0.07	50	0.14	s
butyl acetate	0.61	150	0.41	
ethyl acetate	2.18	400	0.54	
chloroform	2.06	10	20.60	
1,1,2,2-tetrachloroethane	0.42	1	42.00	s
1,1-dichloroethylene	1.33	5	26.60	
1,2-dichloroethane	0.81	10	8.10	
trichloroethylene	0.32	50	0.64	
dichloromethane	25.73	50	51.46	
1,2,3-trichloropropane	0.48	10	4.80	s
1,1,2-trichloroethane	1.15	10	11.50	s
1,2-dichloropropane	0.90	75	1.20	
1,1,1-trichloroethane	0.37	350	0.11	
1-bromopropane	3.98	-	-	-
2-bromopropane	4.04	1	304.00	
DMF	20.29	10	202.30	s

a ; 투과속도/노출기준 * 100

2. 복합유기용제의 피부흡수 연구

작업장에서 사용되는 유기용제는 피부를 팽창시키거나 피부의 조직을 손상시켜 다른 물질의 피부투과속도를 증가시키거나 다른물질에 의해 피부투과속도가 크게 증가할 수 있다. 최근의 연구에 의하면 toluene 및 butyl acetate에 의해 isopropyl alcohol의 피부투과속도는 크게 증가하였음이 보고되었다.

본 연구에서는 유기용제의 혼합이 피부투과속도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 methanol과 여러 가지 유기용제를 혼합하여 피부투과속도를 측정하였다. 유기용제를 혼합하면 유기용제 각각의 피부노출면적은 반으로 줄어들기 때문에 혼합유기용제의 피부흡수속도는 일반적으로 투과상수로 나타낸다. Table 7과 Table 8에서는 혼합유기용제의 피부투과속도를 단일 물질의 피부투과속도와 비교하기 위하여 각 유기용제의 상대투과상수를 나타내었다.

Table 7은 유기용제와 혼합이 methanol의 피부흡수에 미치는 영향을 나타내었다. 그 결과 methanol은 같은 알콜류 유기용제인 ethanol, isopropyl alcohol과 혼합시 피부투과속도가 증가하지 않았지만 방향족 탄화수소류인 toluene, ethylbenzene, styrene, xylene과 혼합시는 피부투과비율이 크게 증가하였으며, butyl acetate와 혼합시에도 크게 증가하였다. methanol의 피부투과속도를 크게 증가시킨 toluene, ethylbenzene, styrene, xylene 및 butyl acetate는 지용성 성질이 큰 물질로 지용성이 큰 물질이 피부의 지용성 장벽을 약화시켜 methanol과 같이 극성이 큰 물질의 피부투과속도를 증가시키는 것으로 생각된다. 특히 xylene과 같은 방향족 탄화수소류 유기용제는 혼합유기용제 제조시 주용제로 사용되는 빈도가 높기 때문에 이들 물질이 methanol, isopropyl alcohol과 같은 극성

Table 7 . Effect of vehicles on the skin penetration of methanol in 50%(v/v) mixture in SD rats

vehicle	penetration rate	permeability coefficient (Kp x 10 ⁻³)	relative rate
methanol	5.55	7.01	-
ethanol	2.26	5.71	0.81
isopropyl alcohol	1.79	4.52	0.65
toluene	66.00	166.77	23.78
ethylbenzene	80.00	202.15	28.83
styrene	76.00	192.04	27.39
butyl acetate	40.00	101.07	14.41
ethyl acetate	3.92	9.91	1.41

물질의 피부투과속도를 증가시키는 메카니즘의 연구는 필요하다고 생각된다. 최근의 연구에 의하면 xylene을 n-propyl alcohol과 혼합시에는 피부투과속도를 40배 이상 증가시켰지만 n-hexyl alcohol과 혼합시에는 n-hexyl alcohol의 피부투과속도를 증가시키지 않은 결과가 나타났다. 이 결과에 의해 유기용제를 혼합하여 사용할 때 산화작용에 의해 피부흡수속도를 증가시키지 않는 물질을 선택할 수 있으리라 사료된다.

Table 8은 methanol이 다른 유기용제의 피부투과속도에 미치는 영향을 나타내었다. Table 8의 결과 methanol은 혼합시 ethanol, toluene, styrene, butyl acetate의 피부흡수속도를 증가시키는 효과를 보이며, isopropyl alcohol과 ethyl acetate의 피부흡수속도를 억제하는 것으로 나타났다.

Table 8. Effect of methanol on the skin penetration of organic solvents in 50% (v/v) mixture in SD rats

chemicals	100% chemicals		50% mixture with methanol		relative rate
	penetration rate	permeability coefficient	penetration rate	permeability coefficient	
ethanol	1.10	1.39	1.20	3.04	2.19
isopropyl alcohol	0.93	1.18	0.29	0.74	0.64
toluene	0.28	0.32	0.26	0.59	1.84
ethylbenzene	0.09	0.09	0.04	0.09	1.00
styrene	0.23	0.25	0.21	0.46	1.84
butyl acetate	0.61	0.69	0.65	1.47	2.13
ethyl acetate	2.18	3.16	0.75	1.89	0.60

3. 피부보호크림의 효과 연구

현재 작업장에서는 피부보호크림이 일반적으로 사용되지는 않고 있다. 특히 피부흡수를 억제할 목적의 피부보호크림은 사업장에서 거의 사용되고 있지 않다. 본 연구에서는 7종의 할로젠화 유기용제에 대하여 피부흡수를 억제한다고 표시되어있는 Marly skin guard를 사용하여 피부흡수속도 억제 효과를 측정하였다.

본 연구결과 보호크림은 trichloroethylene (59.4%), dichloromethane (31.0%), 1,2,3-trichloropropane (54.2%), 1,1,2-trichloroethane (18.0%), 1,2-dichloropropane (34.0%)의 피부투과속도를 억제하였다. 본 실험결과 피부보호크림은 화학물질의 피부를 통한 흡수를 억제하는 효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나 dichloromethane 등 대부분의 물질은 피부보호크림 사용할 때에도 많은 양이 흡수되어 있음을 알수 있었다. 따라서 현재까지의 피부보호크림은 근로자의 건강을 예방하기에 충분한 효과를 나타내지는 못하는 것으로 나타났다.

V. 결 론

1. 27종의 유기용제의 피부투과속도를 측정한 결과 methanol ($5.55 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), 2-methoxyethanol ($3.76 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), ethyl acetate ($2.18 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), chloroform ($2.06 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), dichloromethane ($25.73 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), 1-bromopropane ($3.98 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), 2-bromopropane ($4.04 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$), Dimethyl formamide ($20.43 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$)의 피부투과속도가 특히 높았으며, 피부투과속도를 노출기준으로 나눈 후 100을 곱한 수치를 피부독성지수로 하여 나타낼 경우 methanol (2.70), 2-methoxyethanol (75.20), chloroform (20.60), 1,1,2,2-tetrachloroethane (42.00), 1,1-dichloroethylene (26.60), 1,2-dichloroethane (8.10), dichloromethane (51.46), 1,2,3-trichloropropane (4.80), 1,1,2-trichloroethane (11.5), 2-bromopropane (404.00). Dimethyl formamide (202.30)은 특히 피부에 직접접촉되면 피부를 통하여 전신독성을 일으킬 가능성이 큰 것으로 나타났다.
2. 혼합유기용제의 피부투과속도를 측정한 결과 methanol은 toluene, styrene, ethylbenzene과 같은 방향족 탄화수소류와 혼합시 특히 피부투과속도가 증가하여 피부투과상수가 methanol 단일 물질에 비하여, 각각, 23.78배, 28.83배, 27.41배 증가하였으며, butyl acetate와 혼합시에도 피부투과속도가 14.41배 증가하였다. 특히 방향족 탄화수소류는 methanol, ethanol, propyl alcohol의 피부투과속도도 현저히 증가시키는 결과를 나타내고 있어 xylene 등 방향족 탄화수소류와 혼합시에는 유기용제의 피부흡수에 의한 건강장해에 주의하여야 한다.
3. 현재 피부흡수를 억제하는 시판 보호크림의 효과를 측정한 결과, 할로젠화 유기용제의 피부투과속도를 억제하는 효과는 보였으나 근로자의 건강보호를 위한 충분한 효과는 보이지 못하는 것으로 나타났다. 따라서 유기용제 등 화학물질을 사용할 때 화학물질이 직접 피부에 접촉하지 않도록 주의가 필요하다.

VI. 참 고 문 헌

- ACGIH: Threshold Limit values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices, 1996.
- Bergerova. V. E., Ogata. M, Biological monitoring of exposure to Industrial chemicals (Dermal absorption), Cincinnati, Ohio, ACGIH, chapter24, 131-136, 1990
- Brown H.S. Bishop D. R. Rowan C.A. Am. J. Public Health 1984, 74:479
- Daniell W, Stebbins A, Kalman D, O'Donnell JF, Horstman S.W. The contributions to solvent uptake by skin and inhalation exposure. Am Ind Hyg Assoc. J. 1992, 53:124-9
- Dugard P. H., Advanced in Modern Toxicology, Hemisphere Publishing Corp., Washington, 1977.
- EPIwin v 2.2, SRC-EPI for microsoft windows, copyright (C) william Meylan, 1994-1996
- Fiserova Bergerova V. 1990, Dermal absorption of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am. J. Med., 17: 617-635
- Fiserova Bergerova V. 1993, Relevance of occupational skin exposure. Ann. Occup. Hyg., 37:673-85
- Franz T. J. 1975, J. Invest Dermatol 64:190
- Loftsson T. 1995, Fatty acids from cod-liver oil as skin penetration enhancers Pharmazie., 50:188-190
- Mattie D. R., 1994, Significance of the dermal route of exposure to risk assessment Risk. Anal., 14:277-284
- McDougal J. N., Jepson G. W., Clewell III, M. E. Andersen, Toxicol. Appl. Pharmacol., 79, 1985
- Robert H. Rice and David E. Cohen 1996, Toxic response of the skin. Toxicology(The basic science of poison), fifth edition 529-546
- Rothman H. Physiology and Biochemistry of the skin, University Chicago Press, Chicago, 1954.
- Stewart R. D. 1964, AM. Ind. Hyg. Assoc. J. , 25:439
- Toshi Inoue 1984, A Nationwide survey on the use of organic solvents in

- Japan. Jpn. J. Ind. Health, 26: 518-538
- Treherne J. H., The permeability of the skin to some nonelectrolytes J. Physiol. 133: 171-180, 1956
- Tsuruta H, Iwasaki K. A procedure for determining volatile solvents in mouse whole body. Industrial Health 1984, 22:219-222
- Tsuruta H. Toxicol. Letter, 1986, 31(suppl.): 222
- Tsuruta H, Percutaneous Absorption of Chemical Substances and Toxicity—Especially about organic solvents, Chemical hygiene, 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 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
- Ursin C, Hansen CM, Van Dyk Jw, Jensen PO, Christensen IBJ, Ebbenhøj J. Permeability of commercial solvents through living human skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 56: 651-60
- Wester R. C. Mobayen M, Maibach H.I. J. Toxicol. Environment Health 1987 21: 367
- Wieczorek. H. Int. Arch. Occupational Environment Health, 4:71
- Wieczorek H., Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapors in humans under experimental conditions. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 57: 71-75, 1985
- Yamashita F. 1993, Analysis of skin penetration enhancement based on a two-layer skin diffusion model with polar and nonpolar routes in the stratum corneum: dose-dependent effect of 1-geranylazacycloheptan-2-one on drugs with different lipophilicities. Biol. Pharm. Bull, 16:690-697
- Yamashita F. 1994, In vivo and in vitro analysis of skin penetration enhancement based on a two-layer diffusion model with polar and nonpolar routes in the stratum corneum Pharm. Res., 11: 185-91
- Zatz J. Controlled Drug Bioavailability, (1985) 3: 185

김 현영 1996, 유기용제의 피부흡수속도 연구, 산업보건연구원
노동부, 유해물질의허용농도(노동부고시 제91-21호), 1991.
노동부, 근로자 건강진단 실시결과, 1993-1995
유 일재 1995, 유기용제의 피부흡수연구, 산업보건연구원
유 일재 등, 2-bromopropane의 생식독성, 한국산업안전공단 산업보건연구원
제조업체 작업환경 실태조사 1994, 한국산업안전공단
한국산업안전공단. 조선업 유기용제 사용지침. 한국산업안전공단, 1996
한국산업안전공단. 조선업 유기용제 취급 실태보고서, 1996.

작업장 유기용제류 폭로에 따른 피부독성 연구
(연구원 99-53-123)

발 행 일 : 1999년 5월

발 행 인 : 정 호 근

연구수행자 : 충남대학교 수의과대학 윤효인

발 행 처 : 한국산업안전공단
산업안전보건연구원

주 소 : 인천광역시 부평구 구산동 34-4

전 화 : (032) 5100 - 891
(042) 863 - 8183

F A X : (032) 518 - 6483

인 쇄 : 방문사(☎776-9416~7)
