

유해인자에 의한 건강영향과 관리
-디메틸포름아미드-

한국산업안전공단 산업안전보건연구원

머 리 말

산업안전보건분야에 종사하는 안전보건인력들이 근로자들에게 보다 나은 산업보건서비스를 제공하려면 많은 산업안전보건정보의 습득이 필요합니다. 그러나 현재 이러한 정보를 얻기 위해서 안전보건인력들이 많은 시간과 노력이 필요로 하고, 각 상황에 적절하고 적용 가능한 정보를 정리하기가 어렵습니다. 이런 이유로 2002년부터 한국산업안전공단 산업안전보건연구원은 지금까지 축적된 연구 및 사업결과를 토대로 광범위한 자료정리를 위하여 각 유해물질별 전문기관에 자료검토를 의뢰하는 사업을 시작하였습니다. 많은 산업보건전문가들이 참가하여 몇 차례의 전문가회의를 거듭하였고 드디어 본 보고서가 나오게 되었습니다. 본 보고서는 한국산업안전공단 산업안전보건연구원이 포천중문대 구미차병원에 자료검토 용역을 의뢰하여 작성된 Documentation입니다. 산업안전보건법상 근로자의 보건관리를 위하여 명시된 주요 유해인자에 대하여 건강관리자료, 독성자료 및 관련 관리규정을 검토하였고, 각 자료에 대한 이론적 근거도 아울러 검토, 정리하였습니다. 향후 지속적으로 매년 주요 유해물질을 선정하여 이 물질들에 대한 우리 산업보건관리 실정에 맞는 Documentation을 제작할 예정입니다. 이 Documentation들이 산업보건분야에 근무하거나 관심있는 많은 분들에게 참고자료로 이용되어, 유해인자에 노출되는 근로자의 건강관리에 도움이 되길 바랍니다.

편집 포천중문대학교 구미차병원 김성아 교수

감수 산업안전보건연구원장 김광중

영남대학교 산업의학교실 사공준 교수

가톨릭대학교 산업의학교실 이세훈 교수

전남대학교 산업의학교실 문재동 교수

한양대학교 산업의학교실 송재철 교수

노동부 산업보건환경과 이상준 사무관

산업안전보건연구원 직업병연구센터 수석연구원 강성규

직업병연구센터 책임연구원 김규상

직업병연구센터 책임연구원 김대성

직업병연구센터 연구원 오성수

직업병연구센터 연구원 이정오

목 차

서문	1
1. 요약	3
2. 물리화학적 성질	5
3. 발생원과 노출	6
3.1. 제조	6
3.2. 사용	7
3.3. 노출	7
3.4. 환경노출	8
4. 노출량 평가	14
4.1. 공기중 평가	14
4.2. 생물학적 평가	15
5. 작용 기전	17
5.1. 흡수	17
5.2. 대사	17
6. 독성 영향	23
6.1. 시험관 실험 및 동물실험	23
7. 건강 영향	31

7.1. 급성	3
7.2. 만성	2
8. 노출기준	45
8.1. 기중 노출기준	4
8.2. 생물학적 지표	4
9. 건강관리	47
9.1. 건강진단 실무지침	4
9.2. 사후관리	2
9.3. 직업병진단	3
9.4. 치료와 응급조치	4
10. 작업환경관리	57
10.1. 대처	8
10.2. 밀폐	8
10.3. 환기	9
10.4. 보호구	6
11. 국내 사례 연구	65
11.1. 인조피혁공장 배합공의 독성간염	6
11.2. 섬유제조공의 독성간염	6
참 고 문 헌	69

서문

디메틸포름아미드(이하 DMF)는 세계적으로 널리 사용되는 유기용제이다. 산업현장에서 용제로서, 중간화합물로서, 그리고 첨가제로 사용된다. DMF는 무색의 약한 암모니아 냄새가 나는 액체로서 냄새역치가 다양하여 냄새로써 노출정도를 가늠할 수 없다. DMF의 독성은 1950년대부터 알려져 왔으며, 주로 문제가 되는 것은 간독성이다.

국내에서는 주로 합성섬유제조, 합성피혁제조 공정에서 용매로 많이 사용되어 왔으며 1993년에 DMF의 사용으로 인한 독성 간염이 처음으로 발생한 후, 2000년대 들어서 그 사용량이 더 증가함에 따라 독성 간염 사례가 더욱 증가하였다.

미국 국립산업안전보건연구원(NIOSH)은 1978년과 1981년에 DMF에 대한 산업보건상의 관리지침을 마련하여 근로자 건강관리에 도움을 제공하였으며, 유럽의 경우 나라별로 1980년대에 건강관리지침을 마련하였다. 세계보건기구(WHO)는 국제노동기구(ILO) 및 유엔 환경프로그램(United Nations Environment Programme, UNEP)과 연대사업으로 ‘화학안전에 관한 국제 프로그램(International Programme on Chemical Safety, IPCS)’을 1980년부터 운영하여 왔는데, 1991년에 ‘환경보건기준 114 (Environmental Health Criteria 114)’에 DMF를 수록하여 당시까지의 가장 광범위한 검토 자료를 제공하였다. 국제암연구기구(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 1999년에 DMF를 이전의 Group 2B, 즉 발암성의 가능성이 있는 요인에서 Group 3, 즉 발암성 여부를 확인할 수 없는 물질로 분류하였다. 최근 2001년도에 세계보건기구는 1991년의 자료이후 최근의 실험 및 역학 연구들을 검토하여 ‘화학물질에 관한 국제평가 문서 31-DMF (Concise International Chemical Assessment Document 31)’를 마련하였다. 미국이나 유럽의 자료들이 비교적 직업적으로 노출되는 근로자들에 초점을 둔 것에 비해, 세계보건기구의 자료는 환경적인 측면에서도

풍부히 고찰하고 있다.

우리나라에서는 1993년에 DMF로 인한 독성간염 사례가 처음으로 보고된 후, 1998년에 산업안전보건연구원에서는 DMF를 취급하는 전국의 사업장을 대상으로 철저한 사전조사 및 고위험 사업장에 대한 정밀역학조사를 실시하였다. 이를 바탕으로 DMF사용 실태와 현황, 건강장해를 일으키는 요인이나 관련 요인, 근로자 건강관리 방법, 작업환경 관리 등을 파악, 제시하여 가장 종합적인 보고서를 제공하였다(한국산업안전공단, 1999).

그러나, 이러한 노력에도 불구하고 2000년대에 들어서는 사용량이 증가하면서 집단적인 발생양상까지도 띠고 있다. 이에 DMF에 관한 포괄적이며 체계적으로 정리된 문서의 필요성이 제기되었다. 이 책자는 세계보건기구(2001, 1991)와 미국 NIOSH(1990)의 DMF에 관한 문서를 바탕으로 국내 실태를 반영하여 작성되었다.

이 책자의 목적은 DMF의 위해성과 노출에 따른 용량-반응 관계, 건강상의 영향, 법적인 내용 등을 기술하고, 산업보건상의 관리에 관한 지침을 제시하고자 한 것이다. 따라서, 모든 가능한 자료에 대한 정리요약은 아니며, 법적인 구속력을 가지는 것도 아니다. DMF에 노출되는 근로자의 건강 관리에 관심있는 이들에게 모쪼록 도움이 되기를 바란다.

1. 요약

디메틸포름아미드(N,N-Dimethylformamide, CAS No. 68-12-2)는 세계적으로 널리 사용되는 유기용제이다. 산업현장에서 용제로서, 중간화합물로서, 그리고 첨가제로 사용된다. DMF는 무색의 약한 암모니아 냄새가 나는 액체이며, 물과 대부분의 유기용제에 잘 녹으며, 증기압이 비교적 낮다.

공기중으로 배출되었을 경우, 대부분은 그 자체로 남아 있지만, 히드록시 라디칼(hydroxy radical)과 화학반응에 의해 분해된다. 공기중의 DMF는 수일에 걸쳐 광산화(photooxidation)되는 것으로 추정된다. 그러나, 일부는 아마 비가 내릴 때 수중이나 토양으로 가는 것 같다. 수중으로 배출시에는 분해는 되나, 다른 매개체로 이동하지는 않는다. 토양으로 배출시에는 생물학적 및 화학적 반응에 의해 분해되기까지는 토양에 잔존한다. 물이나 토양으로 배출된 후에는 비교적 빨리 생분해(biodegradation)되는 것 같다(반감기 18- 36시간). DMF가 지하수에 유입되면, 혐기성 분해(anaerobic degradation)는 느리게 일어날 것이다. 따라서 일반인구집단의 노출은 매우 낮다.

DMF는 경구, 경피, 흡입 노출후 빨리 흡수된다. 흡수후, DMF는 균일하게 분포하고 주로 간에서 대사되며 요중 대사산물의 형태로 비교적 빨리 배설된다. 주 대사경로는 메틸기(methyl)의 수산화(hydroxylation)이며, 일차적인 요중 대사산물인 N-(hydroxymethyl)-N-methylformamide (HMMF)가 생성되고, 곧이어 N-methylformamide(NMF)로 분해된다. NMF대사의 또 다른 경로는 포르밀(formyl)군의 산화(oxydation)로서, 요중 대사산물인 N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine (AMCC)를 생성한다. DMF와 알코올과의 관계는 잘 알려져 있지는 않지만, 대사상 상호작용이 있으며, 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase)의 방해효과(inhibition effect)에 기인하는 것 같다.

실험동물연구 결과와 마찬가지로, 직업적으로 노출되는 인구집단에서

증례 보고와 단면연구에서도 밝히고 있듯이, 간이 DMF의 표적장기이다. 소화기장애, 알코올 내성저하, 혈청 간효소치의 상승, 조직병리학적 효과 및 초미세구조적 변화(간세포괴사, 쿠퍼세포의 비대, 소직성 지방변성, 리소좀 복합체, 다형태성 미토콘드리아, 때로 지방육아종을 동반한 지방변성)가 나타난다.

직업적으로 DMF에 노출되는 인구집단에서 발암성에 대한 증거는 없다. DMF노출로 인한 고환암의 증례 보고는 있으나, 환자대조군연구 및 코호트연구에서 확인되지 않았다. 또한 유전독성의 증거도 부족하다. 현재 DMF는 IARC에서 3군, ACGIH에서 4군으로 분류하고 있다.

DMF는 급성독성이 낮으며 눈과 피부에 경미 내지 중등도로 자극적이다. 감각능에 관한 자료는 없다. 급성 및 반복 노출시 독성에 관한 연구에 따르면, DMF는 일관되게 간독성이 있으며, 매우 낮은 농도에서도 간에 영향을 미친다. 간독성에 특징적인 간효소의 변화, 간 무게의 증가, 진행성의 퇴행성 조직병리적 변화와 궁극적으로는 세포사에 이르러 혈청 간효소의 증가를 초래하는 영향을 나타낸다.

실험동물연구에서, DMF는 간장에 유해한 효과를 나타내는 농도 이상의 농도에서만 유해한 생식영향을 유도하였다. 최기형 및 태아독성의 영향도 모체에 독성을 일으킬만한 농도 이상의 농도에서 나타났다.

DMF의 신경학적 영향이나 면역학적 영향을 평가할만한 자료는 불충분하다.

DMF의 노출기준은 기중 “TWA : 10ppm(30mg/m³), 피부”이며, 생물학적 지표의 기준은 작업 종료 직후 채취한 소변의 NMF가 15mg/ℓ이하 또는 근무주 마지막날 작업교대 후 채취한 소변의 AMCC 40mg/ℓ이하이다.

건강관리는 배치전 및 주기적인 간기능검사 (AST, ALT)가 감시에 유용하다.

2. 물리화학적 성질

동의어/상품명:

포르마미드, N,N-디메틸-(FORMAMIDE, N,N-DIMETHYL-);

N-포르밀디메틸아민(N-FORMYLDIMETHYLAMINE);

디메틸포르마미드(DIMETHYLFORMAMIDE);

N,N-디메틸메탄아미드(N,N-DIMETHYLMETHANAMIDE);

포르밀디메틸아민(FORMYLDIMETHYLAMINE);

DMF(아미드)(DMF (AMIDE)); DMFA; DMF;

NSC 5356; C3H7NO; UN 2265; STCC 4913157; OHS07860; RTECS LQ2100000

화학물질 군: 아미드

유럽연합(EC) 번호(EINECS): 200-679-5

EC 색인 번호: 616-001-00-X

·CAS No	68-12-2	·분자식	C3H7NO
·모양 및 냄새	: 무색 내지 담황색의 액체, 암모니아와 비슷한 냄새 (냄새 역치 : 0.47-100ppm)		
·분자량	73.09	·비 중	0.9445(25℃)
·녹는 점	-61℃	·끓는 점	153℃(760 mmHg)
·증기밀도	2.5	·증기압	2.7mmHg(20℃)
·인화점	58℃(밀폐상태), 67℃ (개방상태)	·폭발한계	공기 중 2.2% ~ 15.2% (vol %)
·소멸시간	약 192시간(기중), 18시간 또는 38시간 (물)		
·용해도	물, 그리고 대부분의 유기용제에 잘 녹음		
·환산계수	공기중 (25℃) 1 ppm = 2.99 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0.335 ppm		
·기 타	: 100 ℃이하에서 빛과 산소에 안정적이다. 350 ℃를 넘으면 일산화탄소와 디메틸아민으로 분해된다. 알킬알루미늄과 잘 반응한다. 사염화탄소 및 할로젠화 탄소화합물, 강한 산화제(예, 메틸렌 디이소시아네이트, 할로젠, permanganate)와 접촉시 폭발 및 인화가능성 있음.		

3. 발생원과 노출

3.1. 제조

1893년에 일산화탄소와 디메틸아민을 이용하여 처음으로 합성되었다(Kennedy, 1986).

전세계적으로 DMF의 생산은 125,000 톤으로 추정되고 있다(Marsella, 1994).

2001년 현재 국내의 DMF 수급현황은 표 1과 같다. 2001년 총생산량은 112,678톤/년으로서 수출 49,058톤/년을 제외한 63,620톤이 국내에서 소비되었다. 신규생산은 연간 70,392톤으로, 이중 국내 판매가 21,334톤, 수출이 49,058톤이었다. 수입하여 사용하는량은 연간 9,940톤이었다. 재생은 기사용된 DMF를 재생업체(7개사)에서 회수하여 정제 후 자사에서 소비 및 재판매를 하고 있었다.

표 1. 국내 DMF 수급현황

생산량 (톤)			사용량		계
생산	재생	수입	국내소비	수출	
70,392	32,346	9,940	63,620	49,058	112,678

DMF의 재생공정은 다음과 같다(그림 1).



그림 1. DMF의 재생공정

DMF 폐기물(물+DMF+고형분)은 재생업체에서 회수하여 DMF 정제과정을 거쳐 DMF만 재판매하게 되는데 이 과정에서 발생하는 슬러지를 폐기물업체에 위탁처리하게 되며, 폐기물 위탁처리 업체에서는 동 폐기물을 매립 또는 소각처리를 하게 된다.

3.2. 사용

보호코팅, 접착제, 필름과 인쇄용 잉크의 보조용제 및 합성피혁제조 등에 널리 이용되는데, 특히 합성피혁제조시 다량 사용되고 있다(Clayton 과 Clayton, 1994).

화학산업에서 용제, 중간물질, 첨가제로 사용된다. 특히 극성 중합체(polar polymer)와 수지의 용제로 많이 사용되고 있어 폴리비닐클로라이드나, 폴리아크릴로니트릴과 같은 극성 폴리머로 여러 산업장에서 매우 광범위하게 사용되고 있다. 주로 분석화학용, 유기용제합성용, 보호용 코팅, 각종 중합체의 용매, 가스 흡착제, 용제추출제 잉크, 또는 색소의 용제, 인조 피혁, 우레탄계 합성피혁, 접착제, 필름, 페인트 제거제, 화학약품, 염색 등에 이용되고 있다.

3.3. 노출

DMF 취급사업장 및 종사근로자는 1997년 103개 1,296명에서 1999년 128개 1,746명, 그리고 2001년에는 229개소 3,139명으로 꾸준히 증가하고 있다. 또한 여과, 세척 등 고위험작업에 비정형 및 외국인 근로자의 사용이 증가하고 있다.

DMF 취급공정 중 근로자 노출이 많은 것으로 추정되는 합성섬유, 합성피혁, 섬유코팅업이 고위험 업종이며, 중합, 방사, 배합, 코팅, 텐터, 인쇄 공정 등이 주요 유해공정이다.

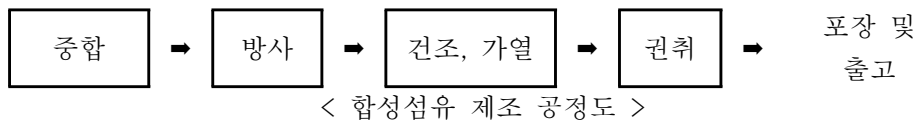
3.3.1. 국내 주요 DMF 사용 업종의 공정별 작업내용 및 노출유형

1998년 2월- 6월까지 한국산업안전공단 산업안전보건연구원이 우리나라 DMF노출 근로자 역학조사를 실시한 보고서(한국산업안전공단, 1999)를 참고로 살펴보면, 다음과 같았다.

3.3.1.1. 합성섬유 제조업

우리나라에서 생산되는 합성섬유는 나일론, 폴리에스테르, 아크릴 등 다양한데, 이 중 DMF가 용매로 쓰이는 섬유는 아크릴 섬유와 폴리우레탄계(스판텍스) 섬유이다. 현재 DMF가 사용되는 것으로 보고된 합성섬유 사업장은 모두 스팅텍스 섬유 제조 업종인데, 우리나라에서는 1979년 태광산업에서 생산을 시작한 후 생산량에서 세계적인 위치를 점하고 있다.

① 공정 및 공정 개요



② 부서별 작업내용 및 DMF 노출형태

표 2. 합성섬유 제조 공정의 작업내용 및 노출 경로 평가

공 정	업무	업무내용	DMF노출경로	
			호흡기	피부*
중 합	원료, 부원료 투입	조정실에서 자동계량 투입	○	-
	투입	간헐적으로 수동계량, 수동투입	○	△
	첨가제 투입	수시간에 이 회 탱크열고 시료 수동 채	○	△
	시료 채취	취		
방 사	토출	방사조의 차단 막을 완전히 올리고 구 금을 토출관에 조립하며, 방사조에 일정 하게 배열함. 섬유가 평행하게 방사조 속에 배열되도 록 추에 걸어주는 과정.	○	○
	권취	보빈에 감기는 실을 관리하고 포장, 방 사조와 건조 및 연신공정에서 자주 작 업. 방사조의 실이 엉킬 경우 방사부서의 근로자는 방사조의 차단막을 어느 정도 올리고 엉킨 실을 제거. 건조와 연신공 정에서 진행정도 또는 섬유의 상태를 확인.	○	△
세 정	구금세척 구금조립	토출관과 구금은 생산과정을 거치면 고 분자용액이 굳게 되므로 이를 세척. 이 때 세척탱크에 질산과 DMF를 넣고 가 열한 후 물로 씻어냄.	○	○

DMF 노출경로 평가 : - 거의 없음, △ 가끔 있음, ○ 항상적으로 가능성 있음

* 피부 : 직접 원료용액과 피부가 닿을 가능성

3.3.1.2. 합성피혁제조

천연가죽의 대체품으로 개발되기 시작한 합성피혁은 직물이나 편성물에 염화비닐수지를 도포하여 만든 ‘비닐 가죽(PVC Leather)’을 제조하던 단계로부터, 직물이나 편성물에 폴리우레탄 수지나 나일론 수지를 가공한 ‘합성

가죽', 부직포에 폴리우레탄 수지를 함침하여 성능 및 구조면에서도 천연가죽과 유사한 '인공가죽'의 단계로 발달되어 왔다.

건식: 원료입고→배합→코팅→숙성→박리→표면처리→검사→출하

습식: 원료입고→배합→코팅→응고→수세→건조→후가공→검사→출하

< 합성피혁 제조공정 순서 >

① 공정개요

합성피혁 제조공정은 크게 배합, 코팅, 후가공으로 나뉘며 제조 방식에 따라 크게 습식공정과 건식공정으로 나뉜다. DMF는 코팅원액인 우레탄수지에 20-70% 정도로 포함되어 있는데, 배합공정에서 우레탄 원액의 점도를 조정하기 위하여 건식의 경우 주로 톨루엔과 MEK를, 습식공정은 주로 DMF를 용제로 첨가한다. 배합이 끝난 코팅원액을 건식은 이형지(releasing paper) 위에 도포하여 건조시키지만, 습식은 부직포 등의 섬유원단을 코팅원액에 함침시켜 섬유의 미세구조 사이로 침투시킨다. 이러한 과정을 거친 뒤, 배합공정에서 첨가되었던 용제들(DMF, MEK, 톨루엔)은 건식은 열풍 건조과정에서 증발되지만, 습식은 수세과정에서 DMF가 수세조 물속으로 녹아나오게 된다. 따라서 습식공정은 천연피혁의 구조와 유사한 미세구조를 갖춘 보다 다양한 합성피혁을 생산할 수 있지만, 근로자가 DMF에 과노출될 가능성이 커진다.

② 부서별 작업내용 및 DMF 노출형태

표 3. 합성피혁 제조공정의 작업내용 및 노출 경로 평가

공정	업무	업무내용	DMF노출경로	
			호흡기	피부*
배합	건식배합, 습식배합	PU수지와 각종 첨가제와 용매를 배합, 교반기로 직접 투입. 습식은 주로 DMF를, 건식은 주로 MEK, 톨루엔을 용매로 사용. 규칙적으로 교반기 세척시, 용제로 DMF 주로 사용.	○	○
준비	원단권취, 지편	코팅원단, 이형지를 권취, 재생	○	-
코팅	건식코팅	배합된 코팅액을 바가지나 페인트통 등으로 직접 코터 롤러에 부어줌.	○	○
	습식코팅	작업내용은 건식과 동일(습식은 수세, 응고를 거침)	○	○
건조	건조라인 관리	코팅면을 고온의 열풍이 통과하는 건조기에서 건조시키는 과정 확인, 관리	○	○
	인쇄	잉크, DMF, MEK 등이 용제를 안료와 혼합하여 롤러에 부어줌	○	○
후가공	엠보	엠보기 작동	○	-
	버핑	버핑기 작동	○	-
	텐터	텐터기를 작동	○	-
검사	검단,	완제품의 결함 검사, 끝단 마무리	△	-
	미싱 포장		△	-

DMF 노출경로 평가 : - 거의 없음, △ 가끔 있음, ○ 항상적으로 가능성 있음

* 피부 : 직접 원료용액과 피부가 닿을 가능성

3.3.1.3. 섬유 코팅가공

섬유의 가공은 정련, 염색 등 제직 이후의 모든 물리적, 화학적 가공과정을 포함하는데, 특히 화학약품을 사용하여 섬유를 반영구적으로 개질하는 가공을 섬유 화학가공이라 한다. 섬유 화학가공은 분해, 화학변화, 코팅

공정이 있는데, 코팅공정의 경우 섬유 내부나 표면 위에 단량체를 중합시키거나 다른 소재를 코팅하는 과정이며, 코팅액으로 폴리우레탄 수지가 널리 사용되고 습식코팅공정일 경우 DMF가 코팅액의 용제로 사용된다.

① 공정 개요

주로 나일론이나 폴리에스테르 천에 방수가공을 목적으로 한 코팅처리 공정으로 코팅액의 배합, 코팅, 후가공, 검사, 포장의 순으로 진행된다.

표 4. 섬유코팅 사업장의 작업내용 및 노출 경로 평가

공정	업무	업무내용	DMF 노출경로	
			호흡기	피부*
배합	건식배합, 습식배합	합성피혁과 동일	○	○
코팅	건식코팅,		○	○
	습식코팅		○	○
건조	열풍건조라인 관리		○	-
후가공	씨레(cire)		○	-
	텐터		○	-
검사	검단, 미싱		△	-
	포장		△	-

DMF 노출경로 평가 : - 거의 없음, △ 가끔 있음, ○ 항상적으로 가능성 있음

* 피부 : 직접 원료용액과 피부가 닿을 가능성

3.3.1.4. 화학제품 제조

화학공업에서는 광물, 석유, 석탄 등을 원료로 의약, 농약, 염안료, 접착제, 첨가제 등의 정밀화학제품과 도료, 플라스틱, 수지 등 고분자 화합물을 생산하는 공업으로, 특히 도료, 수지, 접착제, 농약, 의약 등의 생산에서 DMF가 용매, 첨가제로 사용된다.

① 공정의 개요

원료배합 투입 ⇨ 반응 ⇨ 교반 및 여과 ⇨ 포장

표 5. 도료제조업의 업무 내용 및 노출 경로 평가

공정	업무	업무내용	DMF노출경로	
			호흡기	피부*
반응	배합, 투입, 반응	자동화된 원료의 배합, 투입, 반응공정을 관리하며 간혹 수동계량 투입하는 경우가 있다. 드물게 시료채취를 한다.	○	△
포장	완제품 포장	포장용기에 제품을 담을 때 이송라인에서 나오는 유기용제에 노출	○	△

DMF 노출경로 평가 : - 거의 없음, △ 가끔 있음, ○ 항상적으로 가능성 있음

* 피부 : 직접 원료용액과 피부가 닿을 가능성

3.4. 환경노출

DMF가 물에 잘 섞이기 때문에 공기중의 DMF는 비가 오는 동안 지표의 물이나 토양의 흡수구멍으로 이동된다.

공기중 화학적 분해는 히드록시 라디칼(hydroxy radical)와의 반응때문인 것 같다. 광화학적 분해의 가능성은 매우 낮다. 공기중에서의 분해 반감기를 확실히 추정할 수는 없지만, 적어도 8일(192시간)정도로 추정되고 있다. 지표수내 생분해는 DMF와 생분해산물의 고유 독성으로 인한 영향은 별로 없는 것 같다.

음용수, 음식을 통해 인간이 DMF에 노출될 가능성은 거의 없다(WHO, 1991). 캐나다의 몇몇 거주지역에서 행해진 조사에 의하면(Conor Pacific Environmental, 1998), DMF는 실내공기에서 발견되지 않았다(검출한계 3.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). 비록 검출 한계는 0.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 높았지만, 수도꼭지에서 채취한 물에서도 발견되지 않았다.

4. 노출량 평가

4.1. 공기중 평가

보다 상세한 내용은 한국산업안전공단 산업안전보건연구원 산업보건위생연구실, 자료실 편 참조.

4.1.1. 시료채취

개인시료포집을 원칙으로 하며, 흡착튜브(실리카겔, 150 mg/75 mg)를 이용한 고체포집법으로 한다. 시료채취시 유량은 0.01 - 1ℓ/min로 유지하며, 분석을 위한 시료의 총량은 15ℓ-80ℓ(at 30 mg/m³)가 되게 한다. 운반은 일반적인 방법으로 하며, 시료는 25℃에서 5 일정도 안정하다. 공시료는 시료셋트당 2 - 10 개의 현장 공시료가 필요하다.

4.1.2. 분석 개요

4.1.2.1. 원리 및 기기

- 원리 : 가스크로마토그래피(GC)를 이용하여 분리한 후 FID로 검출
- 기기 : FID 검출기가 부착된 GC

4.1.2.2. 탈착

- 방법 : 1 ml 메탄올을 넣고 1시간 동안 초음파처리
- 효율 : 0.88 - 0.949

4.1.2.3. 검량선 : 0.05 - 4 mg/ 시료

4.1.2.4. 정도 : 범위 : 0.5 - 4 mg/ 시료 , 정밀도 : 0.037

4.1.2.5. 검출한계 : 0.05 mg/ 시료

4.1.2.6. 적용 : 10 - 80 mg/m³ (50 ℓ공기채취시)

4.1.2.7. 방해작용 : 알려진 것이 없음.

4.2. 생물학적 평가

DMF와 같이 피부흡수를 통해서도 건강상 장애를 일으킬 수 있는 화학물질의 경우, 단지 기중 평가만으로는 정확한 노출평가가 어렵다. DMF에 노출되는 근로자의 생물학적 평가지표로서는 요중 N-메틸포름아미드 (N-Methylformamide; NMF) 가 매우 유용하게 사용되고 있다. 이 때, 배설되는 대사물질의 양은 흡입이나 피부흡수에 의하여 DMF에 노출되는 정도에 따라 변한다. 피부접촉이 많은 작업을 하면 실제 기중 DMF농도는 낮더라도 흡수된 DMF농도는 많아 요중의 NMF가 증가하게 된다. 또한, 습진과 같은 피부질환이 있거나 보호구를 착용하지 않는 근로자에서는 요중 NMF는 더 증가할 수 있다. 가급적 작업환경측정 시점과 동일한 시점에 생물학적 평가를 실시하면, 개인별 노출량 평가자료로서 작업환경 측정 자료와 함께 활용할 수 있다.

요중 NMF의 검사를 실시할 경우 주의할 것은 반드시 작업종료 후 즉시 소변을 받아야 한다는 점이다. 인체 내에서 DMF는 급격히 대사되어 작업 종료 후 4시간 이내에 절반정도가 체외로 배설되고 하루가 지나면 체내에 남아있는 것은 없게 된다. 작업 후 소변을 채취하는데 어려움이 따르는 것을 예방하기 위해 소변채취 2시간 전에는 배뇨를 하지 않도록 사전에 교육하는 것이 좋다. 오염방지를 위해 소변채취시 우선 손을 깨끗이 닦고 난 후 미리 산세척한 용기에 받도록 한다.

요비중(urine S.G.)이 1.01 이하이거나 1.03이상, 크레아티닌(Cr)이 0.5 이하이거나 3.0 이상인 경우는 부적합한 시료이므로 분석하지 말고 버려야 한다. 적합한 시료를 선택한 후에는 요중 NMF의 경우 분석결과를 그대로 사용하여

mg/L 단위로 표시한다.

DMF 생체지표물질의 분석은 요중 N-methylformamide(NMF)를 GC-FID 또는 GC-NPD법으로 시행한다(이에 대한 보다 상세한 분석법에 대한 기술은 ‘직업병연구센터-분석실’(http://home.kosha.net/~pelle69) 참조).

또 다른 생물학적 지표물질로 요중 AMCC가 있으며, 반감기는 16시간 정도이다. Sakai 등(1996)과 Kafferlein 등(2000)은 요중 NMF가 DMF의 일일 노출지표를 나타내는 반면, AMCC는 선행 작업일 동안의 평균노출을 나타내는 지표라고 제시하였다.

이 두 물질에 대한 노출기준값은 미국(BEI; ACGIH, 1999)의 경우, 작업 종료 직후 채취한 소변의 NMF 15 mg/L, 근무주 마지막날 작업교대 후 채취한 소변의 AMCC 40 mg/L로 정해놓고 있다.

그러나, 우리나라의 경우, 당일 작업 종료 2시간 전부터 직후까지에 채취한 소변의 NMF 40 mg/L로 노출기준을 제시하고 있다. AMCC에 대해서는 따로 제시하고 있지 않다.

(요중 NMF와 AMCC에 대한 상세한 이해는 5.2.2.작용기전-대사-인간편을 참조하기 바람.)

5. 작용기전

5.1. 흡수

DMF는 동물과 인간에서 모두 흡입, 경구 또는 경피로 빨리 흡수된다. 경피흡수율은 쥐모델에서 8시간 동안 57 mg/cm^2 인 것으로 추정되었다 (Massmann, 1956). 인간에서 경피 흡수는 $9.4 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ 로 빨리 흡수되었다. DMF 증기의 경피흡수는 대기 온도와 습도에 강하게 영향받는다. 피부 노출후의 소변대사산물은 흡입후의 양보다 약 1/2정도였다(Marz와 Nohova, 1983).

5.2. 대사

5.2.1. 실험 동물

포유류에서 주된 대사경로는 간에서 사이토크롬 P-450-의존성 혼합기능산화효소(cytochrome P-450-dependent mixed-function oxidase system)의 작용으로 N-(hydroxymethyl)-N-methylformamide(HMMF)로 산화되는 것이다(그림 1)(Gescher, 1993). NMF와 포름알데히드를 생성하고 NMF 및 /또는 HMMF가 상기 효소에 의해 산화되어 S-(N-methylcarbamoyl) glutathione (SMG), 반응성(독성) 중간물질의 포합체인 메틸 이소시아네이트를 만들고, N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cystein(AMCC)의 형태로 배설된다. 아세톤으로 처리한 랫트와(Mráz 등, 1993; Chieli 등, 1995) 마우스의 (Chieli 등, 1995) 간마이크로솜과 효소체계에 대한 연구결과에 따르면, cytochrome P-450 2E1이 DMF가 HMMF로 대사되어 결과적으로 반응성 중간매개체로 제시되어 온 메틸 이소시아네이트로 대사되는 것을 증개한다.

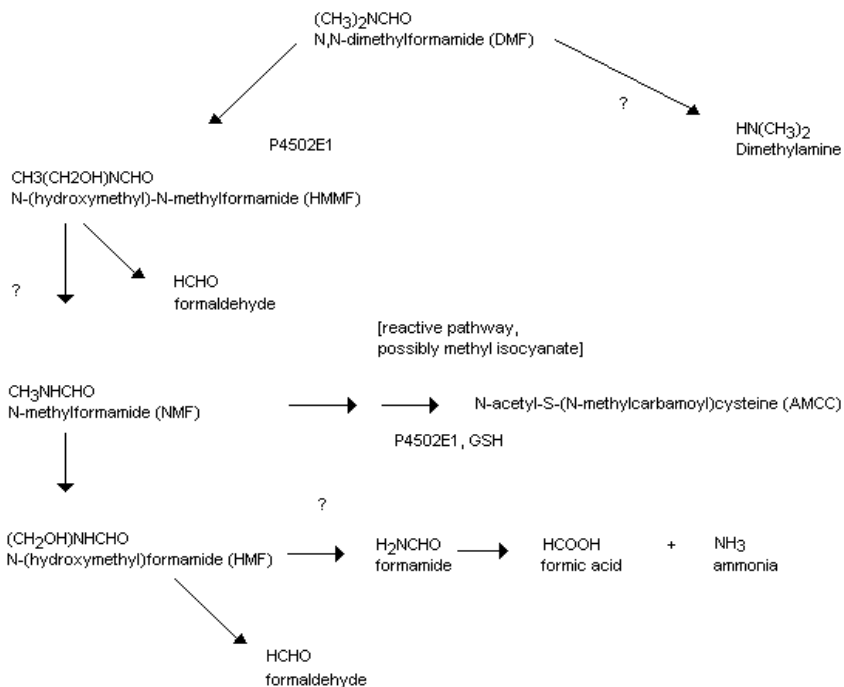


Figure 1. Biotransformation of DMF (adapted from WHO, 1991; Gescher, 1993).

암컷 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 쥐에 임신 12일 또는 18일째에 ^{14}C -labelled DMF를 100 mg/kg로 1회 경구투여후, 48시간째에 60-70%가 소변으로 배설되고 3-4%가 대변으로 배설되었다(Saillenfait 등, 1997). 임신 12일 및 18일경에 투여후 30분에 투여량의 약 4%는 간에 존재하고, 위 장관에 각각 8%와 13%, 신장에 각각 0.7 및 0.8%가 있었다. 혈장에는 투여후 0.5-4시간 동안 비교적 일정하게 존재하다가(투여량의 0.4-0.5%로) 이후 빠르게 감소하였다. 48시간경에는 단지 간(0.5 및 0.6%)과 장관(0.2 및 0.3%)에만 있었다. 임신 12일째에 노출된 쥐에서는, 투여후 0.5-4시간 사이에 투여량의 약 1.5%가 자궁, 태반, 배아, 및 양수에 있었고, 투여후 24시간경에는 0.1%이하로 급속히 감소하였다. 임신 18일째에 노출된 쥐에서는, 투여량의 6%가 태아조직에 있었다. 1-24시간간격으로 시행한 HPLC 분석 결과, DMF와 대사산물은 즉시 배아 및 태아 조직으로 운반되어서 대개

모체 혈장 농도와 비슷하였다.

이 연구에서 DMF와 그 대사산물의 농도를 혈장, 양수, 태반, 배아에서 측정하였다. 초기에는 대사되지 않은 DMF 그 자체가 혈장이나 조직에서 방사성 표지 탄소의 주된 부분을 차지하였다. 즉, 임신 12일 및 18일에 처리후 첫 4시간 및 8시간후에 각각 61-77%와 73-93%를 차지하였다. DMF의 감소수준은 HMMF와 NMF의 증가수준과 상응하였다. HMMF는 8시간째에 14C 의 40-47%(임신 12일), 16시간째에 41-55%(임신 18일)를 차지하였으며, NMF는 각각 9-13%와 16-18%를 차지하였다. 혈장이나 조직에서 AMCC와 포름알데히드의 양은 모든 시점에서 총 방사능의 4%미만이었다. 다른 연구에서도 DMF는 흡입노출후 임신한 랫트의 태반을 통과하는 것으로 보고되었다(Sheveleva 등, 1977; Shumilina, 1991).

일일 6시간씩, 주 5일, 13주간 30, 100, 500 ppm의 DMF에 노출시킨 사이노몰구스 원숭이 암컷 및 수컷의 혈액과 소변에서 DMF, NMF, HMMF를 측정하였다(Hundley 등, 1993b). 500 ppm으로 흡입시켰을 때 DMF 대사는 포화되었다. 곡선하면적(area under the curve)에 해당하는 값은 노출량이 100에서 500 ppm으로 5배 증가함에 따라 20-50 배로 증가하였다. 그러나, 이에 상응하는 NMF수준의 감소는 없었다. 오히려, 노출농도가 증가하는 것과 비례하여 증가하였다. 매 노출농도에서 AUC 값, 최고 혈장농도, 혈장내 반감기는 노출기간에 걸쳐 일정하였다. 노출수준이나 기간에 상관없이, HMMF가 56-95%로 주된 소변내 대사산물이었다. DMF는 소변으로 즉시 배설되지 않았으며, NMF는 소변에서보다 혈장에서 좀더 많았다.

상기의 두 연구에 대한 비교분석에서, 연구자들은 독성역동학적인 차이는 아마도 일부분 종간의 독성차이로 해석하였다. 500 ppm으로 1회 노출후 랫트와 마우스의 AUC 값과 최고혈장농도는 원숭이에서 비슷한 농도의 노출후 나타난 값보다는 컸다. 랫트와 마우스에서 500 ppm으로 반복 노출시켰을 때는 대사가 증강된 반면, 원숭이에서는 이러한 효과는 명확하지 않았다.

에탄올의 동시 투여가 DMF, NMF, 에탄올, 알데히드의 혈중 농도에 미치는 영향을 조사한 연구들에서, 용량, DMF와 에탄올 투여간의 간격, 노출 경로에 따른 차이는 다소 있었으나, 동시 노출에 따른 DMF, NMF, 에탄올, 아세트알데히드 농도의 증가는 있었다. 시험관 및 생체 연구에서 관찰되었듯이, 알코올 디히드로제나제(alcohol dehydrogenase)의 활성이 DMF에 의해 방해받은 결과인 것 같다(Eben 과 Kimmerle, 1976; Hanasono 등, 1977; Sharkawi, 1979; Elovaara 등, 1983).

5.2.2. 인간

자원자들을 대상으로 4시간 또는 일일 4시간씩 5일간 26ppm 이나 87ppm 으로 DMF에 단기노출되었을 때, 주로 HMMF의 형태로 빠르게 배설되었다(24시간내에 대부분)(Kimmerle 과 Eben, 1975b). 82 ppm의 DMF에 2시간동안 노출시키기 전 10분전에, 19 g의 에탄올을 투여하였을 때, 에탄올과의 동시 노출은 DMF의 대사에 “미약한 영향”을 나타내었다. 실험동물에서의 연구결과와는 반대로, 동시노출하에서 에탄올과 아세트알데히드의 혈중농도에는 유의한 차이가 없었으며, 연구자들은 비교적 DMF 농도가 낮았던 것이 이러한 결과를 초래한 것으로 기술하였다(Eben 과 Kimmerle, 1976).

DMF의 대사과정은 간의 cytochrome P-450효소계에 의해 메틸기가 수산화되는 1차 대사변형과정을 거쳐 HMMF가 생성되고, HMMF는 빠른 속도로 비효소반응(화학적 구조 변형) 또는 효소적 반응에 의해 NMF로 대사변형된다. NMF는 다시 cytochrome P-450에 의해 두가지 경로를 거친다. 하나는 메틸기의 산화반응으로 간독성이 적은 HMF가 되는 과정이고, 다른 하나는 N-formyl군이 산화반응에 의해 반응성이 큰 중간대사물질인 메틸이소시아네이트로 변형되고, 이는 다시 글루타치온과 포함한 후 AMCC로 대사되는 과정이다(Mrás 와 Nohová, 1992).

10명의 자원자를 10, 30, 또는 60 mg/m³의 DMF에 1회 8시간 노출시키

거나 30 mg/m³의 DMF에 5일간 노출시킨 후, 5일간 소변을 채취하여 DMF, HMMF, HMF 및 AMCC를 분석하였다(Mráz 와 Nohová, 1992a, 1992b). 3명은 20 mg의 AMCC를 물에 녹여 섭취시킨 후 8시간 동안 대사 산물을 채취하였다. 30 mg/m³에 단일 노출시킨 후에 소변으로 배설된 대사 산물은 DMF가 0.3%, HMMF가 22.3%, HMF가 13.2%, AMCC가 13.4%를 차지하였다. 대사산물의 배설반감기는 각각 2, 4, 7, 23시간이었다. DMF에 노출후 느리게 제거되는 것과는 대조적으로, AMCC는 반감기가 1시간정도로 섭취후 빠르게 제거되었다. 이것은 DMF의 반응성 대사중간물질, 아마도 메틸 이소시아네이트의 율 제한(rate-limiting) 단백질합부위와 관련있는 것으로 사료되었다. 반복해서 노출된 경우, AMCC는 소변에 축적되었다. 비록 정량적 자료는 제시되지 않았지만, 5번째 노출후 16시간 동안에 소변으로 제거된 양은 14%가 HMMF, 32%가 HMF, 54%가 AMCC이었다.

작업환경에서 노출은 피부와 흡입경로 양자에서 가능하다. Lauwerys 등(1980)은 DMF 기중 농도와 노출 후 요중 NMF 농도와는 유의한 상관관계를 보였고 노출후 NMF농도가 30 mg/g creatinine을 넘지 않는 근로자군은 간손상의 위험으로부터는 안전하지만 일부 근로자에서 알코올 내성저하가 나타난다고 하였다. 또한 개인보호구를 착용하지 않은 상태에서는 흡입보다는 피부흡수가 더 중요한 노출경로라고 하였다. Wrbitzky 와 Angerer (1998)은 기중 DMF 농도와 요중 NMF간의 연관성이 낮다고 보고하였으며, Kawai 등(1992)은 선형관계가 있다고 하였다. 즉, TWA 0.2, 0.4, 0.6, 3.9, 또는 9.1 ppm 의 DMF에 노출되는 116명의 근로자에서 요중 NMF의 농도는 각각 0.7, 0.9, 2.6, 7.8, and 19.7 mg/ℓ이었다. Mráz 등(1989)은 노출정도는 언급하지 않았지만, DMF에 노출되는 근로자 12명의 소변에서 HMMF를 보고하였다. Casal Lareo 와 Perbellini(1995)은 약 3-8 ppm의 DMF에 노출되는 근로자들의 소변에서 AMCC는 작업 한주간에 걸쳐 축적된다고 보고하였다. Sakai 등(1995)은 연속적인 소변내 AMCC는 작업일동안 일정하며 노출종료후에 증가하여 노출종료후 16-40시간경에 최고농도를 보인다고 보고하였다. Kafferlein 등(2000)은 23명의 근로자들을 대상으로

실시한 연구에서 작업직후의 소변에서 NMF가 가장 높았으며, 반감기의 중앙값(median)은 5.1시간이라고 보고하였다. 요중 AMCC의 농도는 노출 시작 후 2일간은 일정상태로 유지되다가, 그 이후 NMF보다 좀 더 느리게 배설되었으며, 반감기는 16시간 이상이였다. 따라서, 저자들은 요중 NMF가 DMF의 일일 노출지표를 나타내는 반면, AMCC는 선행 작업일 동안의 평균노출을 나타내는 지표라고 제시하였다. AMCC가 생물학적 모니터링에 좀 더 적합한 이유로는 첫째, NMF보다 반감기가 길고, 둘째, 인체내에서 생성되는 것이 DMF 독성에 좀더 밀접히 연관되어 있다고 하였다.

6. 독성 영향

6.1. 시험관 실험 및 동물실험

6.1.1. 단일 노출

다양한 종에서 흡입, 경구, 경피, 또는 비경구 투여시, DMF의 급성 독성은 낮다. 급성 노출후의 임상 소견은 우울감, 마취, 식욕상실, 체중 감소, 진전, 노력성 호흡, 경련, 비출혈 및 구강출혈, 간 손상, 사망에 이르는 혼수 등이다. 조직학적 검사결과, 손상은 일차적으로 간에서 나타났다(WHO, 1991). 랫트에서 경구치사량(oral LD₅₀)은 3000 - 7170 mg/kg, 경피치사량(dermal LD₅₀)은 5,000에서 11,520 mg/kg이상, 흡입시는 (inhalation LC₅₀) 9,432 - 15,000 mg/m³ 이었다(WHO, 1991).

마우스와 랫트에서 흡입후 점막자극소견이 보였으며(Labanova, 1958; Lundberg 등, 1986), 조직학적으로 폐손상이 발견되었다(Clayton 등, 1963).

조직병리검사상, 가장 뚜렷한 손상을 보이는 장기는 간이었다(Massmann, 1956; Sanotsky 등, 1978; Mathew 등, 1980; Lundberg 등, 1981). 급성 치사와 관련하여 뚜렷한 종간차이는 없었으나, 어린 랫트가 고령의 랫트보다 DMF로 인한 치사에 좀더 민감하였다(Kimura 등, 1971). 암수 마우스간의 차이는 없었다(Davis 와 Jenner, 1959).

6.1.2. 자극 및 감각

DMF는 안, 점막, 피부에 자극적이다(Hamilton과 Hardy, 1974; Aldyreva와 Gafurov, 1980). 그러나, DMF에 의한 피부자극을 검사할 표준화된 검사법은 정해져있지 않으며, 감각능에 관한 자료도 확실하지 않다.

IARC(1999), WHO(1991), 및 Kennedy(1986)는 피부 및 눈에 미치는 영향을 검토한후 단지 경미 내지는 중등도의 영향만 있다고 보고하였다.

마우스의 털을 깎은 후 피부에 1-5 g/kg의 농도로 100% DMF를 1회 도포했을 때, 2.5-5 g/kg의 농도에서 경미한 일시적인 피부자극이 나타난 반면, 토끼는 0.5 g/kg 농도에 이르기까지 아무런 변화가 없었다(Kennedy, 1986; WHO, 1991). 1-2 g/kg로 15일간 또는 28일간 반복해서 도포했을 때 랫트나 토끼의 피부에 뚜렷한 변화는 없었다. 100% 또는 50%의 DMF를 토끼눈에 떨어뜨렸을 때, 중등도의 각막손상 및 중등도 내지 고도의 결막염이 나타났으며, 일부 손상은 14일후에도 지속되었다(Kennedy, 1986; WHO, 1991; IARC, 1999).

접촉성 알레르겐 여부를 예측하는 생쥐(murine)의 국소 림프절 검사에서, 3일간 양측 귀의 후면에 25 μ l를 국소도포시 세포증식(림프절에서 [3 H] thymidine 융합정도에 따라)이 유의하게 증가하였다(Montelius 등, 1996). 후속 검사에서, DMF에 노출된 쥐의 thymidine 융합이 비노출쥐에서 보다 3배 높았다. 그러나, 통계적 분석은 제시되지 않았기에, 증가는 유의하다고 볼 수는 없었다(Montelius 등, 1998). 반대로, Kimber와 Weisenberger (1989)는 두 군간의 세포증식에 아무런 차이가 없다고 하였다.

6.1.3. 단기 노출

조기 단기 노출에 관한 연구는 꽤 있지만, 대부분 단일 노출에 따른 특정 영향에 국한되어 있다. DMF의 독성에 관한 추가적인 정보는 없지만, 간에서의 다양한 영향은 확실하며, 랫트에서 이루어진 연구들은 일관성이 있다. 저농도에서 간효소의 변화, 간무게의 증가, 고농도에서는 퇴행성의 조직병리학적 변화, 세포사, 혈청 간효소의 증가. 원숭이에서 단기노출 연구결과, 원숭이가 랫트보다 DMF의 영향에 덜 민감하였으나, 이 연구는 단지 1회의 노출농도와 두 마리의 원숭이에 대해서만 이루어졌다(Hurtt 등, 1991).

급성 및 단기 연구결과, 매우 고용량(즉, 일일 475 mg/kg 및 그 이상으로 랫트에 피하 투여)에서 효소대사에 영향이 있으며, 글루타티온 대사(비록 두가지 상이한 용량에서의 변화가 일치하지는 않지만)와 간 미소체 P-450 성분의 감소를 나타내었다(Imazu 등, 1992, 1994; Fujishiro 등, 1996).

6.1.4. 중기 노출

6.1.4.1. 경구 노출

100일간 215, 750, 2500 ppm으로 랫트에게 경구투여, 마우스에게 160, 540, 1850 ppm으로 섭취시켰을 때, 조직병리적 변화없이 간장의 무게가 증가하였다. 체중 증가는 두 종에서 최고농도로 섭취시에만 감소하였다(Becci 등, 1983). 랫트에게 일일 0, 10, 50, 또는 250 mg/kg로 90일간 섭취시켰을 때, 50 mg/kg의 용량에서 간세포의 비대 및 빈혈, 백혈구증가 등의 혈액학적 변화가 나타났으며, 최고 용량인 250 mg/kg에서 체중증가는 감소하였으며, 경미한 빈혈, 백혈구증가, 간세포 비대가 나타났다(Kennedy와 Sherman, 1986). 최고 용량에서 혈청 콜레스테롤이 증가하였으나, 통계적 분석은 제시되지 않았다. 수컷에서 간장 무게의 유의한 증가를 근거로, NOEL은 10 mg/kg이었으며 LOEL은 50 mg/kg이었다.

6.1.4.2. 흡입

F344 랫트(Fischer 344 rat) 와 B6C3F1 마우스 두 종의 암컷 및 수컷을 0, 50, 100, 200, 400, 또는 800 ppm에 일일 6시간, 주 5일씩 13주간 노출시켰다(NTP, 1992 a). 암수 랫트에서 간의 조직병리적 병변이 나타나지 않는 수준인 200 ppm이 NOEL이었다. 암수 랫트의 경우, 400 및 800 ppm에서 경미 내지 중등도의 간세포 피사가 있었으며, 암컷에서 병변이 좀더

심하였다. 그러나, 수컷의 경우, 비록 뚜렷한 용량-반응 관계는 없었으나, 100 ppm 및 그 이상의 용량에서 간의 절대 및 상대 무게가 유의하게 증가하였으며, 최고용량에서는 무게가 감소하였다. 혈청 콜레스테롤은 모든 노출 수준에서 증가하였으나 뚜렷한 용량-반응은 없었다. 수컷의 경우 24일째에 모든 노출수준에서 ALT의 용량에 따른 유의한 증가가 있었으나, 91일째에는 단지 400 ppm에서만 유의한 증가가 있었다. 혈청 소비톨 디히드로제나제(sorbitol dehydrogenase)도 용량에 따른 유의한 증가(200 ppm에서 유의)가 있었다. 암컷의 경우, 상대적인 간무게는 모든 노출수준에서 유의하게 증가하였으며, 최고용량에서 감소하였다. 수컷에서와 마찬가지로, 암컷에서도 혈청 콜레스테롤은 모든 노출 수준에서 증가하였으나 뚜렷한 용량-반응은 없었다. 91일째에 혈청 소비톨 디히드로제나제(sorbitol dehydrogenase)와 isocitrate dehydrogenase가 200 ppm 및 그 이상의 농도에서 유의하게 증가하였다. B6C3F1 마우스의 경우, 암컷 및 수컷에서 상대적인 간 무게는 모든 노출농도에서 증가하였다. 간장의 절대무게는 암컷의 경우, 모든 용량에서 증가하였으나, 용량-반응관계는 뚜렷하지 않았다. 암컷 및 수컷에서 경미한 중심소엽성 간세포비대는 100 ppm이상에서 나타났다.

F344 랫트 암컷 및 수컷을 0, 150, 300, 600, 또는 1200 ppm에 일일 6시간, 주 5일씩 13주간 노출시켰다(Craig 등, 1984). 최고 용량에서 암수컷 모두에서 체중이 유의하게 감소하였으며 임상화학검사 및 혈액학적 측정치의 변화가 있었다. 수컷의 경우, 혈청 콜레스테롤이 최고 농도에서만 유의하게 증가하였으며, 혈청 알칼리포스파타제는 300 ppm에서부터 용량에 따라 감소하였다. 암컷의 경우, 콜레스테롤은 600 ppm 과 1200 ppm에서 유의하게 증가하였으며, 알칼리포스파타제는 용량에 따라 증가하였다. 간의 조직병리학적인 변화는 최고 용량에서는 나타났으나, 300 ppm에서는 미미했으며, 150 ppm에서는 나타나지 않았다. 암컷 및 수컷의 LOAEC는 300 ppm이었다. B6C3F1 마우스의 경우, 600 ppm에서 10%, 1200 ppm에서 40%가 사망하였다. 혈액 및 임상화학적 변화는 없었다. 노출된 모든 마우스에서 간세포

포비대가 나타났으며, 발생 및 심각도는 용량과 관계가 있었다(LOEC = 150 ppm).

사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이를 암수 각각 3마리씩 0, 30, 100, 500 ppm 의 DMF 에 일일 6시간, 주 5일씩, 13주간 노출시켰다. 모든 장기 조직을 포괄적으로 검사하였으며, 간장과 생식 조직에 특별히 관심을 기울였다. 500 ppm에 이르기까지 아무런 변화도 없었으며, 연구자들은 원숭이가 랫트나 마우스에 비해 DMF에 덜 민감한 것으로 결론을 내렸다(Hurttt 등, 1992).

6.1.4.3. 피부 노출

100 mg/kg의 DMF를 랫트에 피부도포시 간기능의 변화가 나타났으나 계속해서 도포시 회복되었다. 이러한 현상은 250, 1000, 5000 mg/kg를 30 회이상 도포시에는 나타나지 않았다(Ivanovich 등, 1983).

6.1.5. 장기 노출 및 발암성

현재까지 DMF는 실험동물에서 발암성의 증거는 불충분하다(IARC, 1999).

6.1.5.1. 경구 노출

일일 10, 20 mg/kg 씩 각각 500, 250일간 BD 랫트의 음용수에 투여하였을 때 종양형성은 나타나지 않았다(Druckrey 등, 1967). 1.0-6.6%(약 일일 5-40 mg/kg)의 농도로 200일간 암컷 몽고 들쥐(Mongolian gerbils)에 음용시켰을 때, 1.7%(약 일일 7-11 mg/kg)이상의 농도에서 조기 사망이 많았으며, 모든 DMF노출군에서 간변성 및 콩팥 울혈이 나타났다(Llewellyn 등, 1974).

6.1.5.2. 흡입

CrI:CD BR 랫트를 일일 6시간씩, 주 5일, 2년간 0, 25, 100, 400 ppm의 DMF 증기에 노출시켰을 때, 400 ppm에 노출된 랫트에서 나타난 체중증가의 감소 외에는 특별한 독성영향이 없었다(Malley 등, 1994). 혈액학적 소견 및 요검사는 정상이었다. 암컷 및 수컷의 경우, 100 ppm 및 400 ppm에서 농도에 따라 혈청 소비톨 디히드로제나제 활성도가 증가하였다. 400 ppm에서 간(liver) 무게가 상대적으로 증가하였고, 100 ppm 및 400 ppm에서 현미경검사상 간 병변이 나타났다(수컷 및 고용량 투여 암컷에서 소엽 중심성 간세포비대, 리포푸신/헤모시데린 축적, clear cell foci, 단일세포괴사 그리고, 수컷에서 국소적 낭종성 변성). 랫트에서 상기의 노출조건하에서는 DMF의 발암성은 없었다. 암컷 및 수컷에서 소엽중심성 간세포비대의 증가와 리포푸신/헤모시데린의 축적, 암컷에서 간의 단일세포괴사에 근거하여, LOEC는 100 ppm 이었다.

CrI:CD 1 (ICR) 마우스를 일일 6시간씩, 주 5일, 18개월간 0, 25, 100, 400 ppm의 DMF 증기에 노출시켰을 때, 혈액학적 소견은 정상이었다. 수컷의 경우 2개의 최고농도에서 상대적인 간 무게가 유의하게 증가하였다. 모든 노출수준에서 현미경학적 변화가 나타났다. 마우스에서 상기의 노출조건하에서는 DMF의 발암성은 없었다. 수컷에서 소엽중심성 간세포비대의 증가와 간의 쿠퍼세포 증식/색소침착, 암컷 및 수컷에서 간의 단일세포괴사에 근거하여, LOEC는 25 ppm 이었다.

6.1.5.3. 그 외

일주일에 200, 400 mg/kg씩 총 용량이 8-20 mg/kg로 피하주입시 종양형성은 없었다(Druckrey 등, 1967).

최근 Midorikawa 등(2000)은 인간에서는 암발생에 대한 증례보고가 있는 반면, 실험동물에서는 발암성의 증거가 불충분한 것은 산업현장에서는

분해된 DMF가 사용되는데 반해 실험실에서는 순수한 DMF 자체를 사용하기 때문이 아닌가라는 의문을 제기하였다. 송아지 가슴샘의 DNA를 사용하여 DMF에 의한 DNA 손상을 조사하였을 때, 순수한 DMF에 의해서는 DNA 손상이 나타나지 않은 반면에, 빛이나 자외선에 의해 DMF가 분해될 때 발생하는 과산화수소에 의해 DNA 손상이 발생하였다.

6.1.6. 유전독성

시험관실험 및 동물실험에서 대부분 유전독성은 없었다(표 6).

6.1.7. 생식독성 및 발달독성

랫트나 마우스에서 흡입 또는 경구투여후 중장기간 연구했을 때 DMF로 인한 생식기관의 무게증가나 조직병리학적 영향은 없었다(Becci 등, 1983; Craig 등, 1984; Kennedy 와 Sherman, 1986; NTP, 1992a; Malley 등, 1994).

흡입 또는 경구투여시, 모체에 독성영향이 있는 고용량(토끼의 경우 450 ppm으로 흡입시; 랫트에서 일일 503 mg/kg로 경구투여시)에서 기형이 있는 정도이었다(Hellwig 등, 1991). 전반적으로, DMF는 모체에 독성이 있는 정도의 용량에서(랫트에서 위장관 튜브로 일일 100 mg/kg로 투여시) 태아에 독성효과를 나타내었지만(Saillenfait 등, 1997), 때때로 모체독성없이도 나타내었다(Lewis 등, 1992). 경피투여시에도 마찬가지로, 랫트에서 일일 944 mg/kg, 토끼에서 일일 400 mg/kg, 마우스에서 일일 944 mg/kg, 즉, 모체의 체중증가와 명확한 독성소견이 있는 용량으로 투여하였을 때, 랫트에서만 기형이 나타났다(Hellwig 등, 1991).

표 6. DMF의 유전독성

검사/영향	결과	참고문헌
살모넬라	Negative	Green 와 Savage, 1978; Purchase 등, 1978; Baker 와 Bonin, 1981; Brooks 와 Dean, 1981; Garner 등, 1981; Gatehouse, 1981; Ichinotsubo 등, 1981; MacDonald, 1981; Martire 등, 1981; Nagao 와 Takahashi, 1981; Richold 와 Jones, 1981; Rowland 와 Severn, 1981; Simmon 와 Shepherd, 1981; Skopek 등, 1981; Venitt 와 Crofton-Sleigh, 1981; Antoine 등, 1983; Falck 등, 1985; Mortelmans 등, 1986
대장균(E.coli)	Negative	Gatehouse, 1981; Matsushima 등, 1981; Mohn 등, 1981; Thomson, 1981; Venitt 와 Crofton-Sleigh, 1981; Falck 등, 1985
햄스터 배아 변형	Negative	Evans 와 Mitchell, 1981; Natarajan 와 van Kesteren-van Leeuwen, 1981; Perry 와 Thomson, 1981
UDS 랫트 간세포	Negative	Klaunig 등, 1984
UDS 인간 섬유아세포	Negative	Agrelo 와 Amos, 1981; Robinson 와 Mitchell, 1981
마우스 림프종	Negative	Jotz 와 Mitchell, 1981; Mitchell 등, 1988; Myhr 와 Caspary, 1988
초파리속(Drosophila)	Negative	Lewis 등, 1979; McGregor, 1981
Dominant Lethal -랫트	Negative	Lewis 등, 1979; McGregor, 1981; Cragin 등, 1990
미소핵 유도-마우스	Negative	Kirkhart, 1981; Antoine 등, 1983
Human cytogenetic	Negative weakly Positive	Evans 와 Mitchell, 1981 Koudela 와 Spazier, 1979
DNA 복구-마우스, 햄스터	Negative	McQueen 등, 1983
DNA 복구-인간 간세포	Negative	McQueen 등, 1988

7. 건강영향

동물실험에서의 결과와 마찬가지로, 직업적으로 노출된 근로자들에 대한 자료에서도 일관되게 간이 주된 표적장기이다. 동물실험에서 나타난 영향과 일관되게, 관련증상, 혈장 간효소의 증가, 조직병리학적 소견이 보고되었다.

7.1. 급성

사업장에서 DMF 노출로 발생한 급성 영향에 관하여 이미 여러 사례가 보고 되었다. 증상은 복통, 식욕부진, 협조운동 불능, 황달, 오심, 구토, 설사, 코와 피부의 자극이었다(Tolot 등., 1968; Potter, 1973; Chary, 1974; Chivers, 1978; Guirguis, 1981; Paoletti 등, 1982a, 1982b; Riachi 등, 1993; Drouet D'Aubigny 등, 1998; Huang 등., 1998). 대부분 기계의 오작동, 유기용제가 몸에 튀거나 보호장구없이 작업시 발생하였다. 경피흡수 및/또는 흡입에 의해 과노출이 일어났다. 대개 증상은 사고후 수시간에서 수일후에 나타났다. 간기능의 변화(Weiss, 1971; Potter, 1973; Guirguis, 1981; Paoletti 등, 1982b; Riachi 등, 1993; Drouet D'Aubigny 등, 1998)와 형태학적 변화(Tolot 등, 1968; Riachi 등., 1993)도 나타났다. 약 2-3주간의 대증 치료후 대부분 회복되었으며, 간기능검사는 정상으로 회복되었다.

자살 목적으로 약 0.6 g/체중kg를 음용한 한 여성에서는 혈청 ALT, AST, AP, 및 빌리루빈이 상당히 증가하고 전격성 간염과 황달이 나타났다(Nicolas 등, 1990). DMF가 함유된 동물안락사용 약제를 대략 50 ml 정도 정주한 환자에서 혈청 ALT와 AST가 증가하고 총 빌리루빈의 일시적 상승, 프로트롬빈시간이 감소하였다. 알칼리포스파타제는 정상이었다(Buylaert 등, 1996).

DMF에 노출된 근로자들에서 안면홍조, 현기증, 오심, 흉부압박감 등의 알코올내성저하가 나타난다는 것은 널리 알려져 있다(Lyle, 1979; Lyle 등, 1979; Lauwerys 등, 1980; Yonemoto와 Suzuki, 1980; Paoletti와 Iannaccone, 1982; Paoletti 등, 1982a; Tomasini 등, 1983; Cirila 등, 1984; Redlich 등, 1988, 1990; Wang 등, 1989, 1991; Cai 등, 1992; Fiorita 등, 1997; Wrbitzky, 1999). 어느 정도로 낮은 농도에서 이런 증상이 나타나는지를 확정하기는 어렵지만, 대개 평균 농도 혹은 중앙값이 10 ppm 수준인 것과 관련되어 있다(Lauwerys 등, 1980; Yonemoto와 Suzuki, 1980; Cai 등, 1992; Fiorito 등, 1997). 최근 연구에 따르면, 일부 노출 근로자들은 중앙값이 1.2 ppm 정도로 낮은 농도에서도 증상을 나타내었다(Wrbitzky, 1999).

7.2. 만성

7.2.1. 간 장애

DMF가 간독성이 있다는 것은 1950년대 이후 알려져 왔다(Massman, 1956; Scailteur와 Lauweys, 1987; Redlich 등, 1988). Redlich 등(1988)은 섬유 코팅공장(fabric coating factory)의 66명의 근로자 가운데 58명에 대하여 임상적인 조사를 하였다. 노출군 46명, 관리직 12명중 62%에서 혈청 트랜스아미나아제(transaminase)가 비정상적으로 증가하였으며 이 가운데 35명이 DMF에 직접 노출되는 생산직 근로자였다. 4명의 근로자에게 간생검을 실시하였으며 알코올성 간질환의 특징적인 소견은 없었고, 작업내용을 바꾸거나 작업장을 떠난 후에는 비정상적이었던 간기능 검사가 정상으로 되돌아와 이 공장에서 간손상의 발생이 증가한 것은 DMF의 노출과 연관이 있다고 보고하였다. 그리고 독성 간질환의 진단을 위해서는 임상적인 병력과 바이러스에 대한 혈청학적인 검사상 음성을 보이고, 동료 근로자들에 관한 역학적인 자료의 뒷받침과 ALT보다 AST가 더 많이 증가하는 양

상, 그리고 간조직 검사결과에 의하여 입증될 수 있다고 하였다. Fleming 등(1990)은 앞에서 언급한 Redlich 등(1988)이 조사하였던 사업장의 근로자들을 대상으로 군집분석을 실시하여 간손상의 집단적인 발생은 DMF에 의한 것이라고 보고하였다. Wang 등(1991)은 대만의 합성피혁 제조공장에서 근로자 204명 가운데 183명에 대하여 임상적인 조사를 하여 1명의 간염환자와 15명의 간기능검사 이상자를 발견하였고 작업장의 DMF의 농도가 높을수록 혈청 트랜스아미나아제의 이상자가 증가하는 것을 관찰하여 이와 같이 간손상의 발생이 증가한 것은 DMF 때문이라고 하였다.

DMF에 직업적으로 노출되는 인구집단에서 혈청 간효소의 증가 수준은 몇몇 단면연구를 통해 제시되었다. 국외 및 국내 연구들에서 노출-반응에 대한 정보를 다음 표 7에 제시하였다. 현재까지 국내에 문헌으로 보고된 것은 증례 보고가 2편(김수근 등, 1995; 허정호 등, 1999), 단면연구 1편(강성규 등, 1991), 광범위하게 이루어진 역학조사 보고서(한국산업안전공단, 1999)가 있다.

연구대상의 크기, 노출 기간과 노출 수준, 다른 물질에의 노출정도, 보고의 충분성 등에는 상당한 차이가 있지만, 대부분의 연구에서 비교적 노출정도가 높을수록 혈청 효소가 증가하는 일관된 양상을 보이고 있다. 노출-반응과 연관된 결과들은 연구들간에 일관성이 있는데, 대략 1-6 ppm 정도에서는 혈청 간효소의 증가가 나타나지 않았고, 7 ppm 이상의 높은 수준에서는 혈청 간효소의 증가가 있었다.

TWA 노출치가 제시된 연구는 3편정도로서, 노출-반응의 최소 조추정치(crude estimate)의 근거를 제공하고 있다. 이들 연구에서 작업환경측정치에서 피부노출은 고려되지 않았다. 합성피혁공장에서 75명의 노출군과 연령, 성별 등으로 짝지은 75명의 대조군에 대해 실시한 연구에서, 노출군의 평균 DMF 수준은 약 7 ppm(20 mg/m^3 , 범위 2-40 mg/m^3)이었다(Fiorito 등, 1997). 평균 근무기간은 3.8년이었다. 알코올섭취 및 기존 간질환은 보정되었다. 혈청 AST, ALT, gamma-GT, AP, 담즙(bile juice), 빌리루빈(bilirubin), 콜레스테롤(cholesterol) 및 중성지방(triglyceride), 그리고

A, B, C형 바이러스 검사를 실시하였다. 복통, 오심, 식욕상실 등의 소화기 증상이 노출군의 50%에서 있었으며, 노출군의 40%는 음주후 홍조, 심계항진, 두통, 현기증, 또는 손떨림의 증상을 호소하였다. 상당수는 이런 결과로 음주를 피하고 있었다. 노출군 75명중 12명에서 ALT, AST, gamma-GT 및 AP가 유의하게 증가하였으며, 대조군은 4%에서만 간기능의 이상소견을 보인데 반해, 노출군은 23%(17/75)에서 이상소견을 나타내었다. 체질량지수, 알코올섭취, 혈청 콜레스테롤 및 간염표지자 등을 보정한 다변량분석결과, ALT, AST, gamma-GT는 누적노출량과 유의한 상관관계가 있었다.

아크릴섬유공장에서 최소한 5년 이상 근무한 근로자들을 대상으로 간기능(ALT, AST, gamma-GT, AP)을 조사한 연구에서 노출수준은 8 ppm 이하였으며, 간기능의 이상은 없었다(Catenacci 등, 1984). 다른 유기용제에의 노출에 대한 언급은 없었다. 방사부서에 근무한 28명은 DMF노출수준이 4-8 ppm(평균 6 ppm), 중합부서 근무자 26명은 0.6-1.8 ppm (평균 1 ppm)이었으며, 대조군은 연령, 흡연, 음주, 간 질환력에 대해 짝지은 54명이었다. 세 군간에 노출정도에 따른 간기능의 차이는 없었으며, 간기능은 정상범위 안에 있었다.

합성 폴리우레탄피혁 제조공장 근로자 100명에 대한 연구에서, 개인 포집으로 측정된 평균 DMF농도는 3-19 ppm(평균 7 ppm)이었다(Cirla 등, 1984). 평균 노출기간은 5년(범위 1-15년)이었으며, 근로자들은 적은 양의 톨루엔, 메틸에틸케톤, 에틸 아세테이트, 이소프로필알코올 및 이소부틸알코올에 동시 노출되고 있었다. 대조군은 성별, 연령, 음주, 흡연, 커피음용, 사회경제적 상태, 거주지 및 식이습관에 대해 짝지은 100명이었다. 혈청 감마지티피(gamma-GTP)가 노출군 100중 25명, 대조군 100명중 10명에서 증가하였으며, AST(9명 대 3명) 및 ALT(12명 대 8명)의 증가는 유의하지 않았다. 알칼리포스파타제(alkaline phosphatase)는 모두 정상이었다. DMF 노출 작업에도 불구하고 음주습관을 바꾸지 않은 근로자들에서도, 이런 영향은 여전하였다. DMF의 특징적 증상인 두통, 소화불량, 소화기 장애 등의 몇몇 증상이 DMF 노출과 연관이 있었다.

노출수준의 정량적 자료는 잘 제시되지 않았으나, 몇몇 연구에서 간의 조직병리학적 변화를 보고하고 있다. Tomasini 등(1983)은 5-20 ppm의 DMF(및 다른 용제)에 수주에서 4년간 노출된 13명의 근로자들 중 4명에서 간성 복통과 간이 촉진된다고 보고하였다. Redlich 등(1990)은 DMF(및 다른 용제)에 상당히 노출된 근로자들의 간생검을 실시하였다. 3달 이하 노출 근로자들은 간세포괴사, 쿠퍼세포의 커짐, 미소수포성 지방간, 복합 리소좀, 다형태성 미토콘드리아를 나타내었으며, 14-240 개월 정도의 노출군에서는 다소의 지방육아종을 동반한 지방변성을 나타내었다.

○ 간독성물질에의 노출과 간기능에 영향을 미칠 수 있는 요인

간기능검사상 혈청 트랜스아미나제(transaminase)의 증가가 종종 초래되는 급성 독성간염을 일으킬 수 있는 DMF 나 DMAC 에 노출되는 것과 관련하여 문제가 되는 것으로는 음주와 바이러스성 간염이다. 특히 우리나라와 같이 B형바이러스항원 보유율이 높은 국가에서는 중요하다. 그 외 비만, 알코올 불내성 등이 있다.

Wang 등(1991)은 B형간염바이러스보유자들이 DMF 노출에 좀더 민감하게 반응한다고 하였으나, Cai 등(1992)과 Wrbitzky 등(1999)은 그렇지 않다고 하였다.

최근에 176명의 DMF 노출근로자들을 대상으로 Luo 등(2001)은 DMF 노출농도에 따라 3군(5 ppm 미만: 저노출군, 5 이상에서 10 ppm 미만: 중간노출군, 10 ppm 이상: 고노출군)으로 나누어 체질량지수, B형간염바이러스, C형간염바이러스, 음주, 간기능 검사(GOT, GPT, r-GTP), 간초음파소견을 비교하였다. C형간염은 전체 대상에서 발견되지 않았다. 간기능이상과 B형간염바이러스보유 여부간에는 교차비가 3.1, 간기능이상과 체질량지수증가간에는 교차비가 2.2 이었다. 초음파상 만성간질환과 관련 지표와의 다중 회귀분석결과는 B형간염바이러스보유와 DMF 노출이 유의하였다. 결론적으로, 간기능이상과 DMF 노출간에 유의한 양반응관계가 있었고, B형

간염바이러스보유 상태 또는 체질량지수 증가는 DMF와 함께 간기능이상을 초래하는데 상승효과가 있었다.

Wrbitzky 등(1999)의 연구에서는 음주가 상승효과를 가진다고 보고하였으나, Luo 등(2001)은 관찰할 수 없었는데, 이에 대해 저자들은 알코올소비에 대한 다소 부정확한 추정이 원인일 것으로 언급하였다. 저자들은 최종적으로 DMF 노출근로자들은 만성간장질환으로의 진행을 예방하기 위해서 체중과 알코올소비를 줄이고, B형간염바이러스 보유자들은 더 이상의 DMF 노출을 피해야 할 것을 제시하였다.

국내에서 B형간염바이러스보유 상태와 DMF 노출이 간기능에 미치는 영향에 대해서는 한국산업안전공단(1999)이 DMF 사업장을 대상으로 실시한 역학조사가 유일하다. 간염바이러스 양성자의 경우 음성자에 비해 DMF 고농도 노출이 간기능이상에 미치는 영향이 크게 나타났다. 간염바이러스 양성자의 경우 저농도 노출에 비해 고농도의 DMF 노출은 간기능이상의 발생을 약 21배 증가시키는데, 음성자의 경우는 2.3배 증가하였다.

DMF에 노출된 후 술을 마시게 되면 안면홍조, 현기증, 구역질, 흉부압박감 등이 나타난다. DMF와 에틸알코올의 반응은 아마도 DMF의 대사물인 n-MF(엔-모노메틸포름아미드)에 의하여 아세트알데히드의 대사를 방해하기 때문인 것으로 추정된다. 이것은 디설피람(disulfiram)이 에탄올과 상호작용하여 알데히드 가수분해효소의 활성을 억제시켜 체내에 아세트알데히드가 축적되기 때문에 나타나는 증상과 유사한 것이다. 이러한 내용은 Tolot(1968), Reinl과 Urban 등에 의해서도 보고되었다.

표 7. 인간에서 DMF노출이 간기능에 미치는 영향

농도	간장 효소	노출 집단	교란인자	참고문헌
3.0-47.5 ppm; 고농도 추정 개인 포집	증가	24 명	다른 용제에 동시 노출	강성규 등, 1991
모름	매우 증가	1 명		허정호 등, 1999
7.86ppm	매우 증가	1 명		김수근 등, 1995
0-107 ppm; 개인포집	증가	533 명	다른 용제에 동시 노출	한국산업안전공단, 1999.
<10-60 ppm; 무작위 지역 포집	증가	183 명	일부 다른 용제에 동시 노출	근로자는 Wang 등, 1989; 다른 용제에 1991
10-42 ppm; 지역 모니터링	증가	13 명		Yang 등, 1994
1-27 ppm	영향 없음	27 명		Paoletti 와 Iannaconne, 1982
5-20 ppm	증가(유의성 제시 안됨)	13 명	용제에 노출	Tomasini등,1983
3-20 ppm(TWA, 7ppm); 개인 포집	유의하게 증가	100 명		Cirla 등, 1984
0.3-15.5 ppm(대개 <10 ppm); 정적지역포집	영향 없음	22 명		Lauwerys 등, 1980
1-5 ppm; 개인 및 지역 포집	영향 없음	6 명		Yonemoto 와 Suzuki, 1980
4-8 ppm(평균 6 ppm)	영향 없음	28 명		Catenacci 등,1984
0.2-8 ppm; 지역 포집	증가(유의성 제시 안됨)	26 명	아크릴로니트릴에 동시노출	Major 등, 1998
7 ppm; 다른 작업장에서 지역 포집	유의하게 증가	75 명		Fiorito 등, 1997
0.1-7 ppm; 개인 포집	영향 없음	207 명	일부 근로자: 톨루엔에 동시 노출	Cai 등, 1992
2.3 ppm까지 ; 개인 포집	영향 없음	126 명		Wrbitzky 와 Angerer, 1998; Wrbitzky, 1999
0.1-86.6 ppm(평균 11.6 ppm)	농도에 따라 유의하게 증가	176 명		Luo 등, 2001

7.2.2. 심장에 대한 영향

미국의 아크릴로니트릴 섬유공장의 DMF에 노출되는 근로자들에서 허혈성심질환으로 인한 초과사망이 후향적 코호트 연구에서 보고되었다(Chen 등, 1988b). 1950년부터 1982년까지, 허혈성 심질환으로 인한 사망이 62례였다(회사의 사망률에 근거한 기대사망수 40.3). 사우스 캐롤라이나 주의 사망률과 비교할 때 유의하지는 않았다. DMF와 아크릴로니트릴에 동시 노출되었을 것으로 추정되는 1,329명에서도 비슷하게 보고되었다(관찰 사망수 65명, 기대사망수 48.3명). 그러나, 관찰사망수는 해당 주나 전국의 사망률에 근거한 기대사망수보다 유의하게 높지는 않았으며, 이는 아마 “건강근로자효과”때문인 것 같다. 이런 주장의 구체적 근거는 밝히지 않았지만, DMF보다는 음주, 흡연과 같은 생활습관을 더 관련 원인으로 제시하였다. 연구자들은 사우스 캐롤라이나 주의 허혈성심질환 사망율이 미국전체의 것보다 더 높다는 것을 지적하였다(Chen 등, 1988b).

DMF를 사용하는 소규모의 합성피혁공장 근로자들에 대해 심전도 모니터링을 실시한 연구에서 교대근무중 8명에 대한 심전도결과는 경미한 영향(작업종료 2시간후에 병리적 변화 없는 심실조기수축)만 나타났다(Taccola 등, 1981).

빈맥, 심계항진 등이 단면연구에서 때때로 보고되었다(Lyle, 1979; Lyle et al., 1979; Kang-De 와 Hui-Lan, 1981; Cirila et al., 1984; Fiorito et al., 1997). 때로 심계항진은 알코올 섭취후에 나타났다(Lyle, 1979; Lyle et al., 1979; Fiorito et al., 1997).

7.2.3. 압

DMF 노출과 연관된 압의 발생이나 사망에 관한 자료는 고환암에 관한 증례 보고와 한편의 잘 수행된 코호트 및 환자-대조군연구에 국한되어 있다(Chen 등, 1988a; Walrath 등, 1989). 아크릴로니트릴 섬유제조공장에 근

무증인 DMF 노출근로자 및 DMF와 아크릴로니트릴에 동시 노출 근로자 3859명에 대한 코호트연구에서 구강/인두암, 폐암, 전립선암, 위암, 신경계암, 방광암의 발생을 노출수준과 기간에 따라 회사의 발생율과 미국의 발생율과 비교하였다. 노출수준은 정량적 자료는 제시되지 않았지만, 저(약 10 ppm 미만), 중(종종 10 ppm초과), 고노출로 분류되었다(Chen 등, 1988a). 추가적으로 4개 공장(1곳은 DMF생산공장, 2곳은 DMF를 방사용제로 사용한 아크릴섬유공장, 1곳은 잉크용제로 사용하는 공장)의 약 8700명에 대해 실시한 환자-대조군연구에서, 구강암/인두암(39명), 간암(6명), 전립선암(43명), 고환암(11명), 악성흑색종(39명)을 발견하였다(Walrath 등, 1989). 그러나 고환암의 유의한 증가는 없었다.

미국의 팬텀 제트기 외장 및 전기수리공정에 근무하던 153명중에서 1981년에서 1983년동안에 3건의 고환 배세포암이 발생하였다. 이후 팬텀 제트기 수리공장과 다른 종류의 비행기수리공장에 대한 조사에서, 전자에서 680명중 4명이 1970-1983년 사이에 고환배세포암으로 진단받았음을 발견하였다. 7명은 항공기 수리에 장기간 근무했었다. 공통적으로 팬텀제트기 수리공장에서는 80%의 DMF를 함유한 혼합용제를 사용하고 있었다. 7명중 3명은 이 DMF 혼합용제에의 노출력이 확실하였고, 3명은 가능성이 있었다. 7명중 5명은 정상피종(seminoma), 2명은 고환배세포암이었다(Ducatman 등, 1986).

미국의 가죽무두질공장에서 일하는 3명(25세, 32세, 36 세)의 근로자에서 취업한지 13년, 8년, 14 년 후에 고환배세포암이 발생하였다(Levin 등, 1987; Frumin 등, 1989). 이곳에서는 2-에톡시에탄올(2-ethoxyethanol)과 2-에톡시에탄올 아세트산(2-ethoxyethanol acetate)과 같은 고환독성물질을 포함하여 다양한 종류의 염료와 용제 및 DMF가 사용되고 있었다. 이 공장의 83명 근로자중 51명에 대해 실시한 추가조사에서 더 이상의 고환암은 발견되지 않았다(Calvert 등, 1990).

아크릴로니트릴 섬유생산공장에서 DMF에만 노출되는 2,530명에 대한 조사에서 회사발생율 및 전국발생율과 비교하여 고환암발생의 증가는 없었

다(비차비 = 0.91; 95%신뢰구간 = 0.1 - 8.6; 실제 발생수 = 11명). 이 코호트의 자료와 함께 DMF와 아크릴로니트릴에 동시 노출되는 근로자 1,329명의 자료를 더하여서 살펴본 결과, 기대수 1.7에 비해 고환암의 발생은 단 한건이었다. 3,859명에서는 전립선암의 유의한 증가(회사발생율 및 전국발생율에 근거한 기대수 각각 5.1 및 5.2명에 비해 관찰발생수 10명)가 있었으나, DMF 단독노출근로자 2,530명만 분석했을 경우, 표준화발생율(회사발생율에 근거한 기대수 2.4명에 비해 관찰수 4명)은 유의하지 않았다(Chen 등, 1988a). 4곳의 공장의 8,700명에 대한 환자대조군연구에서, 전립선암에 대한 비차비는 유의하지 않았다(비차비 = 1.48; 95% 신뢰구간 = 0.59 - 3.74; 실제 발생수 43명)(Walrath 등, 1989).

구강/인두암의 경우, 2,530명에 대해서는 회사발생기대수 1.6명에 비해 실제 발생수 9명으로 유의한 증가가 있었다(Chen 등, 1988a). 이 자료를 DMF와 아크릴로니트릴에 동시 노출되는 근로자 1,329명을 포함하여 분석한 결과, 11명의 발생수는 회사발생기대치 3.2명에 비해 유의한 증가이었으나, 전국발생기대치 6.6명에 비해서는 유의하지 않았다. 노출수준이나 기간과는 관계가 없었다. 모든 환자들은 장기간 과다흡연자이었다. 4곳의 8700명에 대한 환자대조군연구에서는 구강/인두암 발생위험의 증가는 없었다(비차비 = 0.89; 90%신뢰구간 = 0.35 - 2.29; 39명 발생) (Walrath 등, 1989).

표로 정리하면 다음과 같다(표 8).

표 8. 인간에서 DMF의 발암성에 관한 연구

조사대상	암 종류	비차비(신뢰구간)	참고문헌
팬텀젯트기 정비공 153명	고환암	7명	Ducatman 등, 1986
가죽무두질공장	고환암	3명	Levin 등, 1987; Frumin 등, 1989
아크릴로니트릴섬유생산공장	고환암 1) 고환암 2)	0.91 (95% CI = 0.1 -8.6) 관찰수 1 / 기대수 1.7	Chen 등, 1988a
1) DMF 단독노출 2530명	전립선암 1)	(신뢰구간 제시없음) 관찰수 4 / 기대수 2.4	
2) DMF + 아크릴로니트릴 동시 노출 1329명 포함 (총 3859명)	전립선암 2)	관찰수 10명/ 회사기대수 5.1 명 및 전국기대수 5.2명	
	구강/인두암 1)	관찰수 9 / 기대수 1.6	
	구강/인두암 2)	관찰수 11명/ 회사기대치 3.2명, 전국기대치 6.6명	
4개의 공장, 8700명	고환암	0.91 (95% CI = 0.1-8.6)	Walrath 등, 1989
	전립선암	1.48 (95% CI = 0.59-3.74)	
	구강/인두암	0.89 (90% CI = 0.35-2.29)	

IRAC(1999)는 3(Unclassifiable as to Carcinogenicity), ACGIH(2002)는 A4(Not Classifiable as a Human Carcinogen)로 분류하고 있다.

7.2.4. 유전독성

IARC(1999)에서는 사람에서 DMF의 유전독성에 대해 조사하였던 7편의 연구문헌중 4편에 대해 다음과 같이 검토기술하였다.

DMF, NMF, 디메틸아민에 노출되었던 20명의 근로자에서 비노출근로자 18명에서보다 혈액 림프구의 염색체 이상율이 더 높았다(1.4% 대 0.4%; 통계적 유의성 없음). 혈액채취 1년전의 평균 농도는 DMF, NMF, 디메틸아민의 경우 각각 12.3 mg/m³, 5.3 mg/m³, 0.63 mg/m³이었다. 대조군의 경

우, 염색체 분절은 더 낮았다(Berger 등, 1985). 이에 대해 IARC에서는 흡연의 영향이 언급되지 않았음을 지적하였다.

불특정 대조군에 비해 DMF 노출 근로자 40명에서 림프구의 염색체 이상율이 더 높았다(1.10-1.61% 대 2.74-3.82%; $P < 0.05$). DMF 노출수준은 150-180 mg/m³이었다. 근로자들은 미량의 MEK, 부틸아세테이트, 톨루엔, 시클로헥사논, 크실렌에도 노출되고 있었다. DMF 노출을 줄이기 위한 공정개선후(35-50 mg/m³), 염색체 이상세포는 1.49-1.59%로 감소하였다(Koudela 와 Spazier, 1981).

Sram 등(1985)은 문헌초록에서 DMF에 노출되었던 근로자들의 말초 림프구에서 염색체이상의 빈도증가가 없었다고 하였으나, 상세한 기술은 없었다.

가죽생산공장의 DMF에 노출되는(0.3-5.8 ppm(0.9-17.4 mg/m³)) 여성근로자 22명을 노출농도에 따라 3군으로 나누어 비교하였을때, 비노출군 22명에 비해 평균 자매염색분체교환율이 더 높았다. 흡연, 음주자는 없었다. 자매염색분체교환율의 발생은 중등도 및 고노출군에서 용량에 따라 유의하게 증가하였다(Seiji 등, 1992).

위 검토결과를 바탕으로, IARC(1999)에서는 “DMF에 직업적으로 노출되는 사람에서 세포유전독성에 대한 긍정적자료는 매우 근거있는 것은 아니다”라고 결론내렸다.

노출수준이 확실하지 않은 DMF 및/ 또는 아크릴로니트릴에 3-10년간 직업적으로 노출되었던 근로자들에서, 말초 림프구의 염색체이상율이 비노출 대조군에 비해 높았다(Major 등, 1998). 0.2-8ppm의 DMF와 0-17.6 mg/m³의 아크릴로니트릴에 7개월간 더 노출된 후에, 노출군에서 염색체이상율은 5.1%로 증가하였으나 20개월후까지는 증가하지 않았다. 자매염색분체교환율은 20개월간의 연구시작 초기에는 대조군에서보다 높았으며, 7개월째 및 20개월째에도 증가한 채로 유지되었다. UDS 수준은 연구시작단계에서는 대조군과 비슷하였으나, 7개월째는 노출군에서 증가하였다. 아크릴로니트릴에의 동시노출과 현재 흡연이 혼란변수로 작용하여, 염색체이상과

자매염색분체교환율이 노출흡연군에서 노출비흡연군에 비해 유의하게 증가하였다. 그럼에도 불구하고, 7개월째의 염색체이상율은 비노출비흡연군에서보다 노출비흡연군에서 유의하게 높았으며, 비노출흡연군에서보다 노출흡연군에서 유의하게 높았다.

수지합성공장 근로자를 저노출군 9명(중양값 5.2 ppm, 0.9-5.3ppm)과 고노출군 20명(중양값 24.8 ppm, 11.4-83.3ppm)으로 나누어 말초림프구의 자매염색분체 교환빈도를 측정하였다. 두 군간에 차이는 없었으며, 대조군은 없었다.

결론적으로, 유전독성에 대한 연구결과는 일관성이 없으며, 노출에 따른 차이를 그 원인으로 설명하기는 어렵다.

7.2.5. 그 외

DMF 등에 노출된 후 경련성 복통을 호소하는데, 아직까지 발생기전은 불확실하다. Tolot 등(1968)은 독성위염(toxic gastritis) 때문이라고 하였으며, 그들은 프랑스의 섬유회사 근로자들이 DMF에 급성으로 노출된 후 2 일째부터 격렬한 복통을 경험한 증례를 보고하였다. 이 환자에서 위점막의 염증이 위내시경으로 관찰되었다. Massman(1956)은 동물의 위점막에서 DMF의 배설을 증명하였다. 한편 Potter는 DMF에 의하여 포르피린(porphyrin)의 대사가 방해를 받아 복통을 일으키는 것이라고 하였다. 그에 의하면 복통은 DMF에 노출되고 62시간이 경과한 후에 발생하였으며 소변의 프로포빌리노겐(proporbilinogen)에 대한 Watson-Schwartz 검사결과 양성반응을 보였다고 하였다. 그리고 3명의 근로자에게서 복통이 지속되는 동안에 Watson-Schwartz test의 결과가 양성이었다.

Chary(1974)는 작업중에 DMF에 노출된 후에 급성췌장염이 발생한 두 명의 증례를 보고하였다. 그들은 우상복부 통증과 구역, 구토 그리고 손과 전박의 발진과 가려움증을 호소하였으며 혈청 아밀라제(s-amylase)가 증가하였다고 보고하였다.

국내에서는 DMF 에 의한 간 장애외에는 문헌으로 보고된 건강장해는 없다. 다만, 한국산업안전공단(1999)이 DMF 노출근로자들에 대한 역학조사에서 주관적 증상을 조사하였는데, 복통과 메스꺼움 등의 증상이 DMF 고노출 및 작업유형과 관련이 있었고, 이러한 증상들의 유무는 간기능이상의 발생과는 큰 상관이 없었다고 보고하였다. 피부증상은 34%에서 건조 및 각질화를 호소하였는데, 주로 손과 두경부에 발생하였으며 DMF 노출에 따라 증가하였다. 피부증상은 호전과 재발을 반복하는 것으로 나타나 DMF 에 접촉될 때마다 발생하는 자극성 접촉성 피부염으로 추정하였다.

8. 노출기준

8.1. 기중 노출기준

8.1.1. 각국의 노출기준

한국(노동부, 1999)	TWA : 10ppm(30mg/m ³), 피부
미국(TLV; ACGIH, 2002)	TWA : 10ppm(30mg/m ³), 피부 STEL(1986) : 종전의 20ppm을 삭제
미국(PEL; OSHA, 1999)	TWA : 10ppm(30mg/m ³), 피부
미국(REL; NIOSH, 1999)	TWA : 10ppm(30mg/m ³), 피부 IDLH : 500ppm
독일(DFG, 2001)	MAK : 10ppm(30mg/m ³), 피부 PLC : II(2)
일본(1999) 관리농도 : 10ppm	
스웨덴(1999)	TWA : 10ppm, 피부 STEL : 15ppm
호주(1999)	TWA : 10ppm, 피부
프랑스(1999)	TWA : 10ppm, 피부
러시아(1999)	TWA : 10ppm, 피부 STEL : 10mg/ m ³

8.1.2. 노출기준의 변화

1960-1965년 : TLV-TWA, 20 ppm
1964년 : ~~제안~~: TLV-TWA, 10 ppm; Skin
1966- 현재 : TLV-TWA, 10 ppm; Skin
1976-1985년 : TLV-STEL, 20 ppm
1986년 : TLV-STEL, 삭제
1995년 : ~~제안~~: A4, Not Classifiable as a Human Carcinogen

1996년 : A4

1999년 : Group 3 (IARC)

8.1.3. 설정근거

ACGIH(2001)에서는 동물연구와 산업장에서의 경험에 근거하여, 간독성의 가능성을 최소화하기 위해 TLV-TWA 10 ppm으로 권고하고 있다. 인간에서 피부흡수와 관련한 자료에 근거하여 피부 표기를 하고 있다. A4 (인간발암물질로서 분류할 수 없는 물질)로 분류하고 있는 것은 랫트에서 경구 및 경피투여후 107주까지 종양발생이 없다는 연구에 근거하고 있다.

TLV-STEL을 권고할 만한 충분한 자료가 없어서 1986년에 TLV-STEL, 20 ppm은 삭제하였다.

8.2. 생물학적 지표

미국(BEI; ACGIH, 1999)의 경우, 작업 종료 직후 채취한 소변의 N- 메틸포름아미드(N-Methylformamide; NMF) 15 mg/L, 근무주 마지막날 작업교대 후 채취한 소변의 N- Acetyl- S- (N- methylcarbamoyl) cysteine(AMCC) 40 mg/L로 정해놓고 있다.

그러나, 우리나라의 경우, 당일 작업 종료 2시간 전부터 직후까지에 채취한 소변의 NMF 40 mg/L로 노출기준을 제시하고 있다. AMCC에 대해서는 따로 제시하고 있지 않다.

9. 건강관리

배치전 및 주기적인 간기능검사(AST, ALT)가 감시에 유용하다. 많은 산업물질이 특히 높은 용량에서는 간기능이상을 초래할 수 있기 때문에 간기능검사를 자주 시행하는 것이 감시에 포함된다. 불행하게도 상당수의 정상인들에서도 질병없이 경미한 간효소 상승이 있고, 비만, 음주, 감염과 같은 비직업성요인도 경미한 간효소 상승을 초래할 수 있다. 이런 이유로 감시프로그램에서 간기능자료의 해석은 신중한 판단과 계획이 필요하다. 비교적 경미한 이상이 발견되면, 음주때문이라고 돌리기보다는 직업성 원인을 고려해야 한다(Harber 등, 1994) 간기능검사의 시행시 음주에 의한 영향을 최소화하기 위해 가급적 검사 시행 72시간 전부터는 음주하지 않도록 해야 한다.

9.1. 건강진단 실무지침

9.1.1. 건강진단 주기

9.1.1.1. 기본주기 및 대상자

DMF에 노출되는 작업부서 전체 근로자에 대한 특수건강진단 주기는 6개월에 1회 이상으로 한다.

9.1.1.2. 집단적 주기 단축 조건

다음의 어느 하나에 해당하는 경우 당해 공정에서 당해 유해인자에 노출되는 모든 근로자에 대하여 특수건강진단 기본주기를 다음 회에 한하여 1/2로 단축하여야 한다.

- (1) 당해 건강진단 직전의 작업환경 측정결과 N,N-디메틸포름아미드 농도가 노출기준 이상인 경우
- (2) N,N-디메틸포름아미드에 의한 직업병유소견자가 발견된 경우

9.1.1.3. 배치전 건강진단후 첫 번째 특수건강진단

1개월 이내에(2주 이내: 2003년 7월부터 시행) 근로자 개별적으로 실시 하되, 배치전 건강진단 실시후 1개월 이내에 사업장의 특수건강진단이 실시될 예정이면 그것으로 대신할 수 있다.

9.1.2. 건강진단항목

9.1.2.1. 필수항목

- (1) 직업력 및 노출력 조사
- (2) 과거병력 조사 : 주요표적장기와 관련된 질병력 조사
- (3) 자각증상 조사 : 문진표 작성내용 확인
- (4) 임상진찰 : 간 및 피부에 유의하여 진찰
- (5) 임상검사
 - ① 혈액학적 검사 : 혈액소량, 혈구용적치
 - ② 요검사 : 단백뇨
 - ③ 간기능검사 : 혈청지오티, 혈청지피티, 감마지티피
- (6) 생물학적 노출지표검사 : 요중 N-메틸포름아미드(NMF) (당일 작업 종료시 채취.)

9.1.2.2. 선택항목

- (1) 신기능검사 : 요침사 현미경검사 · 단백뇨정량 · 크레아티닌 · 요소질소(BUN)
- (2) 간기능검사 : 총단백/알부민 · 총 빌리루빈 · 알칼리포스파타제(AP)

• 유산탈수효소(LDH)

(3) 간염바이러스검사 : B형간염s항원(HBsAg) · B형간염s항체(HBsAb)

• B형간염e항원(HBeAg) · B형간염e항체(HBeAb) · B형간염c항체(HBcAb)

• C형간염검사(Anti-HCV) · A형간염검사(Anti-HAV)

(4) 간디스토마에 대한 피부반응검사 및 대변검사

※ 생물학적 노출지표검사는 당해 작업에 처음 배치되는 근로자에게는 실시하지 아니한다.

9.1.3. 산업의학적 평가

9.1.3.1. 건강관리구분

코드	건강구분
A	건강한 자 또는 경미한 이상소견이 있는 자
C1	질병으로 진단될 우려가 있어 계속관찰이 필요하나 명확하게 C ₂ 로 분류할 수 없는 자(요관찰자) ※ 판정기준 : 다음의 첫째 또는 둘째에 해당하는 경우 첫째, (1) 임상검사결과 참고치를 벗어나거나, 임상진찰결과 간, 피부 등의 이상증후를 보이고 (2) 작업장 기중농도, 노출기간, 취급방법, 생물학적 노출지표검사 등을 고려할 때, N,N-디메틸포름아미드 노출에 의한 것으로 추정되며 (3) D1에 해당되지 않고 관찰이 필요한 경우 둘째, 생물학적 노출지표검사 결과 생물학적 노출기준을 넘는 경우
C2	일반질병으로 진단될 우려가 있어 계속관찰이 필요한자 (요관찰자)
D1	직업병이 의심되어 건강관리가 필요한 자 (요관리자) ※ 판정기준 : (1) 임상검사 또는 임상 진찰결과, 간장해, 피부장해 등이 있고 (2) 작업장 기중농도, 노출기간, 취급방법, 생물학적 노출지표검사 등을 고려할 때, N,N-디메틸포름아미드 노출에 의한 것으로 추정되는 경우
D2	일반질병이 있어 건강관리가 필요한 자 (요관리자)

9.1.3.2. 업무수행 적합 여부 평가

업 무 수 행 적 합 여 부 평 가 기 준

- 가. 건강관리상 현재의 조건하에서 작업이 가능한 경우
- 나. 일정한 조건(환경개선, 개인보호구착용, 건강진단의 주기를 앞당기는 경우 등)하에서 현재의 작업이 가능한 경우
- 다. 건강장해가 우려되어 한시적으로 현재의 작업을 할 수 없는 경우 (건강상 또는 근로조건 상의 문제를 해결한 후 작업복귀 가능)
- 라. 건강장해의 악화 혹은 영구적인 장해의 발생이 우려되어 현재의 작업을 해서는 안되는 경우

※ 업무수행 적합 여부 평가시 고려해야 될 건강상태

(개인의 건강상태 및 노출정도에 따라 세가지 범주 중 어느 하나로 판정)

·고혈압 및 기타 순환기질환 ·중증 피부질환 ·급·만성 간질환 ·알콜 중독

9.1.3.3. 사후관리내용 : 1,2-디클로로에탄과 동일

구분	사후관리조치 내용 ⁽¹⁾
0	필요없음
1	건강상담()
2	보호구지급 및 착용지도()
3	추적검사 ⁽²⁾ ()검사항목에 대하여 20 년 월 일경에 추적검사가 필요
4	근무중 ()에 대하여 치료
5	근로시간 단축 ()
6	작업전환 ()
7	근무제한 및 금지 ()
8	산재요양신청서 직접 작성 등 당해 근로자에 대한 직업병확진의뢰 안내 ⁽³⁾
9	기타 ()

- ※ (1) 사후관리조치 내용은 한 근로자에 대하여 중복하여 판정할 수 있음
- (2) 건강진단 의사가 직업병요관찰자(C1) 또는 직업병유소건자(D1)에 대하여 추적검사 판정을 하는 경우에는 사업주는 반드시 건강진단 의사가 지정한 검사항목에 대하여 지정한 시기에 추적검사를 실시하여야 함
- (3) 직업병유소건자(D1)중 요양 또는 보상의 필요성 확인이 필요한 근로자에 대하여는 건강진단 의사가 반드시 직접 산재요양신청서를 작성하여 당해 근로자가 근로복지공단 관할지사에 산재요양신청을 할 수 있도록 안내하여야 함

※ 배치전 건강진단에서는 업무수행 적합 여부 평가만을 실시한다.

9.1.3.4. 수시건강진단을 위한 참고사항

근로자가 발작적인 경련성 복통, 황달이나 소변색의 변화, 전신쇠약감과 식욕부진, 술을 마시면 전과 달리 안면홍조가 심하게 나타남, 접촉부위의 피부염 등의 증상 및 증세를 보여, 사업주가 수시건강진단의 필요성에 대하여 자문을 요청한 경우 건강진단기관의 의사는 자문에 응하여야 하며, 수시건강진단의 필요성 여부에 대하여 사업주에게 자문결과서를 통보하여야 한다.

※ 건강진단 주기에 관한 법적 변화

연도	배치후 첫 검진	정기검진
1999년 이전	없음	6개월마다
1999년-2003년 6월	1개월이내	6개월마다
2003년 7월 이후	2주이내	6개월마다

9.2. 사후관리

DMF에 의한 독성간염이 의심되는 경우, 즉각적으로 더 이상의 노출을 피하는 것이 가장 중요하다. 급성 증상기의 환자는 침상안정기의 두 배의 기간을 병가로 휴무하여야 하며, 회복기에는 알코올을 비롯하여 다른 간독성 물질을 피하도록 한다. 폭로중지후 대개 3-4주이내에 간기능효소는 정상화된다. DMF에 노출되는 업무로의 복귀는 피하는 것이 좋다.

의학적 감시의 내용과 주기에 대해서는 정해진 것은 없지만, 지금까지 제안된 것으로는 아래와 같다. 종합해보면, 배치전에 간기능검사를 실시하고, 배치직후 2주이내에 배치후 건강진단의 실시, 10일-2주간격으로 2-3개월간 간기능검사의 실시가 유용하겠다. 배치와 관련해서, B형 및 C형간염 바이러스 보유자, 알코올성 간질환이 심한 자, 급만성 간질환, 심한 피부질환의 경우는 세심한 주의가 필요하다.

출처	배치후 초기	정기	그 외
한국산업안전공단, 1997	첫 2개월간: 2주마다 간기능검사	-그 후 10개월간: 매 2개월, 간기능검사 -그 다음 1년간(2년째): 매 3개월, 1회 간기능검사 -그 후 : 6개월마다	-매 단계마다 간기능이상자: 작업전환조치 및 정밀진단 -작업복귀 :간기능검사 1주 간격, 2회 이상 정상 판명된 경우
한국산업안전공단, 1999	2주간격, 2회 건강진단(간기능검사 포함)	-6개월마다	
김수근, 2002	첫 1개월간 : 의사의 진찰 및 1주마다 간기능검사	-그 다음 6개월간: 매 1개월, 의사의 진찰과 간기능검사 -그 후 : 6개월마다	
구미지역 감시체계 (김성아 등, 2002)	첫 3개월간 : 10일마다 간기능검사(SGOT, SGPT, r-GTP)	-그 후 : 6개월마다	-작업복귀 : 간기능검사 1주간격, 정상화될 경우. 비노출부서로

9.3. 직업병진단

9.3.1. 업무관련성 평가

DMF에 의한 독성간염을 진단하기 위해서는 DMF에 노출된 근로자에서 간전이효소(ALT, AST)가 정상의 2배 이상 증가하고 AST/ALT 비가 1이하일 때 다른 원인에 대한 감별진단이 이루어져야 한다. 대개 배치전에 간전이효소가 참고치이내이던 근로자가 DMF에 노출된 후 3개월 이내에 뚜렷한 다른 원인이 없이 간기능검사의 이상을 보인다면 가능성이 높다. 배치시 이미 비만 등의 다른 원인으로 간전이효소가 참고치의 2-3배 이내로 상승해있었던 근로자라면 당 근로자의 기저치에 비해 상승폭이 크지 않다면 가능성이 낮다.

9.3.2. 감별진단

9.3.2.1. 바이러스성 간염

간세포손상을 일으킬 수 있는 바이러스에 대한 검사는 해당 표지자 검사로써 가능하다.

- (가) A형간염 : Anti-HAV IgM 양성
- (나) B형간염 : HBsAg 양성, Anti-HBc IgM 양성(급성간염시)
- (다) C형간염 : Anti-HCV 양성, HCV-RNA 검출
- (라) 거대세포 바이러스 (cytomegalovirus), Epstein-Barr 바이러스

9.3.2.2. 알코올성 간염

음주력이 있으면서 아래의 4개 검사항목 중 3개 항목 이상 부합될 때

- (가) 혈중 AST와 ALT의 농도가 정상의 2배 이상 증가.
- (나) 증가된 혈중 AST가 ALT보다 2배 이상 상승.
- (다) 혈중 GGT의 상승.

(라) 적혈구 용적의 비정상적 증가(Macrocytosis)

9.3.2.3. 자가면역성 만성간염

ESR 증가, ANA 양성, lupus cell 양성

9.3.2.4. 약인성 간염

약물복용력(한약제 포함)에 대한 상세한 조사와 함께 다음 사항을 고려한다.

(가) 증상발현까지의 기간: 치료 개시일로부터 5일 -90일 사이에 증상발현 혹은 회복후 재폭로시에는 재투여 개시일로부터 1-15일 사이에 증상이 나타날 때 가능성이 높다. 치료종료일로부터 15일이내에 증상발현되어야 한다.

(나) 증상의 경과: 투약중단후 ALT증가분의 50%이상이 8일 이내에 감소하고, 한달이내에 재증가가 없을 때에는 원인 약제일 가능성이 매우 높다. ALT증가분의 50%이상이 한달이내에 감소해도 가능성은 높다.

(다) 재폭로되었을 경우 : ALT가 2배이상 증가하면 가능성 높다. ALT증가가 정상치 이내인 경우 가능성은 없다.

(라) 간조직검사 : nonzonal necrosis, microvesicular steatosis(약인성 급성 지방간. cf 약인성 만성 지방간은 주로 대적성 macrovesicular)

미세수포성 지방간	급성 알코올중독, 임신성 급성지방간, 약인성 지 (microvesicular steatosis) 방간, Reye 증후군, 독성물질
거대수포성 지방간	알코올 중독증, 비만, 당뇨병, 단백질-칼로리결핍 (macrovesicular steatosis) 증, 만성적 약물남용, 공회장 우회술 등

9.4. 치료와 응급조치

9.4.1. 치료

더 이상의 노출을 중지하는 것이 가장 중요한 치료이다. 대증치료 위

주의 지지적 치료를 하나, 대개 특별한 치료가 필요하지 않다. 트랜스아미나제(transaminase)의 상승과 함께 황달이 있을 경우는 입원치료한다. 식사는 비교적 당질이 풍부하고 소화가 잘되는 음식을 섭취한다. 황달 등의 증상이 없고 ALT가 계속 100 IU/L 이하로 유지될 때에는 육체적 활동량을 제한할 필요가 없다.

안정가료가 권유되는 간질환의 상태

1. 혈중 빌리루빈 농도가 증가되는 경우,
2. 프로트롬빈 시간이 3초 이상 지연되는 경우,
3. 증상이 매우 심한 경우,
4. 연령이 40세 이상

지지적 치료는 주로 간효소치(주로 ALT치)의 개선을 목적으로 Diphenyl dimethyl dicarboxylase 제제를 1-2정씩 일일 3회 복용하거나, Silymarin 35 mg/T을 1-4 정씩 일일 3회 정도 복용한다.

9.4.2. 응급조치

미국 산업안전보건연구원(NIOSH, 1978)에서는 응급조치에 대해 다음과 같이 권고하고 있다.

9.4.2.1. 눈 접촉

DMF 용액이 눈에 들어갔을 경우, 즉시 많은 양의 물을 사용하여 적어도 15분 동안 눈을 씻을 것. 세척후에도 자극이 지속될 경우, 곧바로 의사의 치료를 받도록 할 것. DMF 작업시 콘택트렌즈는 착용하지 말 것.

9.4.2.2. 피부 접촉

즉시 오염된 의복 및 신발을 제거하고, 오염된 피부를 적어도 15분 동안 물로 씻을 것. 즉시 의사의 치료를 받도록 할 것. 오염된 의복 및 신발은 재사용 전에 철저히 건조시키고 세탁할 것.

9.4.2.3. 흡입

다량의 DMF 흡입시, 즉시 신선한 공기가 있는 지역으로 이동시킬 것. 호흡하지 않을 경우 인공호흡을 할 것. 환자를 따뜻하게 하고 안정을 취하게 할 것. 가능한 즉시 의사의 치료를 받을 것.

9.4.2.4. 섭취

DMF 용액을 삼키고 의식이 명료할 때는 즉시 다량의 물을 먹이고 토하게 할 것. 구토를 하면, 구토물이 기도를 막는 것을 방지하기 위하여 머리를 둔부보다 낮추도록 할 것. 의식 불명의 사람에게 토하게 하거나 음료수를 마시지 않도록 할 것. 만약 사람이 의식불명이면 머리를 옆으로 돌리게 할 것. 즉시 의사의 치료를 받을 것.

의사에 대한 정보 : 섭취하였을 때는 위 세척 및 활성탄 슬러리의 투여를 고려할 것.

10. 작업환경관리

상은 상압에서 안정하나, 열, 화염, 스파크 및 기타 점화원을 피해야 한다. 용기가 열에 노출되면 파열되거나 폭발할 수도 있다. 산, 가연성 물질, 금속, 할로 탄소 화합물, 할로젠, 산화제, 환원제와는 혼합을 금해야 한다. 위험한 분해생성물은 열에 의해 탄소 산화물, 질소 등이 생길 수 있다.

물질안전보건자료(MSDS)에 기재된 법적 규제현황은 다음과 같다.

한국 규정:

- 산업안전보건법 : 유기2종, 표시대상, 허용농도
- 유해화학물질관리법 : 미규정
- 소방법 : 4류 2석유류

폭발 화재시 대처는 일단 소화제로서 알코올 방지 거품, 이산화탄소, 입자상 분말 소화약제, 물, 알코올 방지 거품을 사용한다. 할로겐화물은 사용하지 말아야 한다.

대형 화재시에는 내알코올성 포말을 사용하거나 미세한 물 분무로 다량 살수할 것.

소방시에는 위험없이 할 수 있으면 용기를 화재지역으로부터 이동시킬 것. 진화가 된 후에도 상당 시간 동안 물분무로 용기를 냉각시킬 것. 탱크의 양 끝에는 접근하지 말 것.

입출하 또는 보관 장소에서 화재가 발생한 경우: 진화가 된 후에도 상당시간 동안 물로 무인 호스 홀더 또는 모니터 노즐을 사용하여 물을 뿜어 용기를 냉각시킬 것. 만약 이것이 불가능하면 다음과 같은 예방대책을 강구할 것: 관계인 외의 접근을 막고 위험 지역을 격리하며 출입을 금지할 것. 타도록 내버려 둘 것.

화재로 인하여 안전장치가 작동하는 소리가 나거나 탱크가 변색되는 경우에는 즉시 대피할 것.

탱크, 철도 차량 또는 탱크 트럭의 경우: 대피 반경: 0.8 km(1/2 마일).
물질의 누출을 먼저 중지시키고 진화를 시도할 것. 미세한 물 분무로 대량 살수할 것. 누출된 물질에 고압 물줄기를 뿌려 비산되지 않도록 할 것. 진화가 된 후에도 상당 시간 동안 물분무로 용기를 냉각시킬 것. 방호조치된 장소 또는 안전 거리가 확보된 곳에서 물을 뿌려야 함. 물질자체 또는 연소 생성물의 흡입을 피할 것. 바람을 안고 있도록 하고 저지대를 피할 것.

발화등급 (OSHA): II

누출사고시 대처는 다음과 같다.

직업적 유출인 경우 열, 화염, 스파크 및 기타 점화원을 피할 것. 발화원을 제거할 것. 작업자가 위험없이 누출을 중단시킬 수 있으면 중단시킬 것. 물 분무를 사용하여 증기의 발생을 감소시킬 것.

소량 누출: 모래 또는 다른 비가연성물질을 사용하여 흡수시킬 것. 누출된 물질의 처분을 위해 적당한 용기에 수거할 것.

다량 누출: 추후의 처리를 위한 제방을 축조할 것. 관계인 외의 접근을 막고 위험 지역을 격리하며 출입을 금지할 것. 바람을 안고 있도록 하고 저지대를 피할 것. 기준량 이상의 배출에 대해서는 중앙정부 및 지방자치단체에 배출내용을 통지할 것.

취급 및 저장은 현행법규 및 규정에 의하여 저장 및 취급하여야 한다. 미국의 보관 규정은 U.S. OSHA 29 CFR 1910.106.으로서 접지 및 접속이 필요하며, 혼합금지 물질과 분리해야 한다.

10.1. 대처

가능하다면, 독성이 덜한 물질로 대체한다.

10.2. 밀폐

밀폐식 공정을 사용하고, 작업자는 공정에서 격리시킨다.

10.3. 환기

국소배기 또는 공정밀폐 환기장치를 설치하고, 해당 노출기준에 적합한지 확인해야 한다. 아래의 내용은 한국산업안전공단(1999)의 보고서에서 요약한 것이다.

(1) 회석을 위한 전체환기

작업 특성상 국소배기시설을 설치하기 어려운 경우에는 오염된 공기를 가능한 많이 작업장 외부로 배기 시키고 배기된 만큼의 유량을 보충하여 유해 물질의 농도를 희석시킬 수 있는 전체환기를 실시해야 한다.

(2) 국소배기시설 관리시 고려할 사항

1) 급·배기 유량

배기된 유량만큼 공기가 보충되어야만 송풍기에 압력손실이 적게 발생하여 원활한 국소배기가 이루어지게 된다. 국소배기 설치시 급·배기 유량을 고려하지 않고 배기만 증가시킨 결과 작업장이 음압으로 유지된다. 작업장 내부를 음압으로 유지하게 되면 송풍기의 배기량이 줄어들게 된다. 또, 출입문을 열어두게 되면 매우 빠른 속도의 기류가 작업장을 향해 불기 때문에 방해기류가 형성되어 후드기류를 파괴시켜 국소배기시설의 효과를 저하시키게 된다.

공장 측벽에 설치되어있는 창문, 특히 공장 천장 쪽에 설치되어 있는 창문을 열어두게 되면 배기 유량에 따른 압력변화로 공기가 유출입하게 된다. 창문을 열어두게 되면 비가 작업장 내로 유입될 우려가 있으므로 루버 형태로 개조해서 설치하는 것이 바람직할 것이다. 전동식 루버를 설치하면 외부 기온과 작업장의 상황을 고려하여 관리자가 개구면적을 조절할 수 있다.

2) 급기구 설치 위치

여름과 겨울철 냉·난방을 위해 HVAC(heating ventilation air conditioner, 공기조화기)를 설치해 두는 경우가 많다. 하지만 급기구 위치가 작업자 중심으로 설치되어 있기 때문에 국소배기 후드의 기류를 완전히 파괴시키는 경우가 많다. 작업자에게 쾌적한 환경을 제공하는 것은 바람직한 일이지만, 국소배기시설의 효율을 파괴하지는 말아야 한다.

현장에서 급기구를 설치할 때 가능하면 기류가 국소배기시설을 향하지 않게 해야 한다. 급기 기류에 의해 발생하는 방해기류의 영향을 최소화하기 위해서는 급기 기류가 국소배기 시설을 향하지 않도록 급기구를 설치해야 한다. 또 급기 기류의 속도를 줄이기 위해 급기구 면적을 늘리고, 댐퍼를 설치하여 유량 및 유속을 조절해야 한다.

3) 덕트 연결 부위

기존에 설치되어 있는 덕트에 새로운 후드를 설치하여 덕트를 연결할 때 연결방법에 많은 문제점을 찾을 수 있다. 대부분 직각방향인 "T"자 형태로 연결하고 있다. 이렇게 되면 덕트내부에서 난류가 형성되어 압력손실을 증가시키게 되고 결국 배기 유량을 감소시키게 된다. 덕트 내부에서 유체가 물 흘러가듯이 최대한 부드럽게 흐를 수 있게 유입각도를 최소 45°이하로 유지해야 한다.

4) 캐노피 후드 주위 밀폐

작업 공정 특성상 밀폐가 어렵고 오염물질 발생원도 넓고 작업자의 동선을 방해하지 않는 형태의 후드를 선택하다 보니 캐노피형 후드가 많이 설치된다. 캐노피 후드가 기대했던 만큼의 오염물질 제어 효과를 나타내려면 매우 많은 양의 배기 유량이 필요하다. 또 캐노피 후드는 유동 특성상 방해기류의 영향을 매우 많이 받는 형태이므로 주위에 방해 기류가 없어야 한다. 캐노피 후드를 효율적으로 운용하기 위해서는 주위기류의 영향을 받지 않도록 가능한 비닐 커튼 등을 이용하여 밀폐를 시켜야 한다.

5) 플렉시블 덕트

작업공정이 복잡하고 작업대가 이동하는 경우가 많아 플렉시블 덕트를 많이 사용하고 있다. 플렉시블 덕트는 일반 금속성 덕트에 비해 압력손실이 많이 발생하기 때문에 사용상 많은 주의를 요한다. 플렉시블 덕트는 마찰에 의한 압력손실이 아연도 강판보다 2.6배정도 높은 것으로 알려져 있다. 이러한 결과도 플렉시블 덕트가 직선형태로 설치된 경우에 적용되는 것이고 심하게 굴곡이 지거나, 덕트가 접혀있으면 마찰손실이 적어도 10배 이상은 증가할 것이다.

6) 작업자의 호흡영역을 보호할 수 있는 국소배기시설 설치

국소배기시설 설치시 배기구의 위치가 작업자의 호흡영역을 보호 할 수 있게 해야 한다. 현장에서는 후드만 설치하면 오염물질이 무조건 배기되는 것으로 생각하고 있다. 오염물질을 제어하기 위해 후드를 설치할 경우에 먼저 기류의 방향을 예측하여 작업자의 호흡영역을 지나도록 설치하는 오류를 범하지 않도록 해야 한다.

10.4. 보호구

10.4.1. 눈 보호

- 비산물 또는 유해한 액체로부터 보호되는 보안경을 착용할 것.
- 작업장 가까운 곳에 분수식 눈 세척시설 및 비상세척설비(샤워식)를 설치할 것.

10.4.2. 보호장갑

DMF노출 근로자는 피부접촉과 흡수를 줄이기 위해 보호장갑과 앞치마

와 같은 화학물질용 보호의를 사용해야 한다. 보호장갑으로 가장 우수한 재질은 부틸 고무, 테플론(Teflon®), 폴리에틸렌/에틸렌 (예, 4H® 또는 실버 실드(Silver Shield®)이다. 나이트릴이나 네오프론 장갑은 단시간 동안은 사용될 수도 있지만 내구성이나 내마모성이 약하다. 그러나 이러한 장갑 제품들은 제조회사에 따라 질이 매우 다양하므로 반드시 제품별 투과성 자료를 제조회사에 요구하여 검토하는 것이 좋다. Saranex®/Tyvek® 보호의는 단시간 작업시 손 이외의 신체부위를 보호하는데 사용될 수 있다(NIOSH, 1990).

다음의 표는 몇 가지 장갑의 실제 침투성검사의 결과를 보이는 것으로, 구체적인 권고사항은 아니다. 안전요소를 고려하여 작업시간보다 침투시간이 짧은 장갑은 피해야 한다. DMF가 직접 장갑에 닿거나, 장갑이 찢어지거나 구멍이 나면 즉시 교환해야 한다(NTP, 2001).

장갑 종류	모델	장갑 두께(mm)	침투시간 (분)
PVA	Edmont 25-545	0.28	12
Viton	North F-091	0.33	8
네오프렌	Edmont 29-870	0.48	50
부틸 고무	North B-174	0.41	480
나이트릴	North LA-1426	0.33	8

10.4.3. 호흡용 보호구

- 호흡용 보호구는 응급 및 유지 작업 등의 특정 작업시 필요할 수 있다.
- 호흡용 보호구는 한국산업안전공단의 검정(“안” 마크)을 필할 것.
- DMF는 후각역치가 0.47에서 100ppm으로 다양하여 냄새를 통한 인지가 어려우므로 NIOSH에서는 다음과 같이 노출수준에 따른 적절한 보호마스크를 권고하고 있다.

노출 조건	착용해야 할 마스크
기중농도 100 ppm 이하	SAR*, **, 또는 SCBA **, ***
250 ppm 이하	헬멧 또는 후드형 SAR
500 ppm 이하	전면형 SAR 또는 전면형 SCBA
3,500 ppm 이하	압력요구식이나 기타 양압유지방식의 전면형 SAR
3,500 ppm**** 이상, 또는 응급상황에서 농도를 모르는 장소에 들어갈 때	압력요구식이나 기타 양압유지방식의 전면형 SAR 및 동일방식의 보조적 SCBA 또는 압력요구식이나 기타 양압유지방식의 전면형 SCBA
소방작업	압력요구식이나 기타 양압유지방식의 전면형 SCBA
긴급 대피용	공기여과식 호흡보호구(유기가스용 정화통 및 전면형). 공기호흡기(대피용).
* SAR(Supplied-air respirator), 공기공급식 마스크	
** 안자극 발생시에는, 전면식 마스크를 착용해야 함.	
*** SCBA(Self-contained breathing apparatus), 자급식 마스크	
**** 즉시 생명과 건강에 위협한 농도 (IDLH)	

* 작업자의 부주의 및 인식 부족에서 발생하는 고농도 DMF 폭로를 예방하기 위해 작업자 스스로가 개선 할 수 있는 방법(한국산업안전공단, 1999)

- 1) 손으로 DMF 및 DMF 함유물질 취급시 반드시 보호장갑을 착용할 것.
- 2) 국소배기시설이 설치되어 있지 않은 밀폐 공간에서 DMF를 취급할 경우 문을 열어두고 작업할 것.
- 3) 창문 근처에서 DMF 취급 작업을 할 경우 바람을 등지고 작업할 것.
- 4) 배합 작업 중 막대기로 저어줄 경우나 첨가제를 주입할 때도 바람을 등지고 작업해서 유해 물질이 직접적으로 작업자를 향하지 않도록 할 것.
- 5) 반응기에 첨가제를 투입하기 위해 반응기 상부 뚜껑을 열 경우, 뚜껑을 열면서 바로 얼굴을 뚜껑 쪽으로 향하지 말고 반응기에 가득 차 있던 유해가스가 어느 정도 확산 된 다음 작업을 시작하도록 할 것.

11. 국내 사례 연구

우리나라의 경우, 1993년 처음 발생한 이래(김수근 등, 1995) 현재까지 사망 3명을 포함, 총 17명의 직업병 발생사례가 보고되고 있다(허정호 등, 1999; 노동부, 2002).

표 9. 디메틸포름아미드(DMF)에 의한 독성간염 사례

연도	종류	성별	연령	근무기간	직종	업종	결과	조사기관
2001	독성간염					합성피혁		
2000	독성간염					합성피혁	회복	
1999	독성간염					인조피혁	회복	
1999	전격성간괴사					인조피혁	사망	
1998	독성간염	남	24	2월	배합공	인조피혁	회복	산보연
1998	독성간염	남	21	2월	연사공	섬유제조	회복	산보연
1997	전격성간염	남	23	2월	배합공	인조피혁	사망	산보연
1995	독성간염	남				인조피혁	회복	산보연
1995	독성간염	남				인조피혁	회복	산보연
1994	전격성간염	남	56	2월	배합공	인조피혁	사망	산보연, D협회
1993	독성간염	남	43	2월	섬유공	섬유제조	회복	K대 병원

다음의 두 사례는 DMF를 사용하는 대표적인 두 공정에서의 독성간염 발생사례를 든 것으로, 강성규(2000)의 문헌에서 요약 인용하였다.

11.1. 인조피혁공장 배합공의 독성간염

11.1.1. 개요

A씨(남자, 23세)는 1997년 4월 4일에 인조피혁 제조업체인 D사에 입사

하여 배합실에 근무하던 중 동년 6월 4일에 피로감과 황달 증세를 느껴 K 병원에 방문하여 간기능 검사를 받았다. 3일 후인 6월 7일에 확인한 간기능 검사 결과는 GOT/GPT는 각각 200/175 IU/L 이었고 증상이 악화되어 병원에 입원하였다. 6월 10일에는 증상이 더 악화되어 종합병원으로 전원하여 치료받다가 6월 23일에 사망하였다.

B형간염 항원/항체, C형간염 항체, EB(Epstein-Barr) 바이러스 항체, CM(Cytomegalovirus) 바이러스 항체는 모두 음성이었고, 6월 20일의 GOT/GPT/r-GTP가 각각 86/99/28IU/L, BUN이 35.5 mg/dL이었다. 간조직 검사상 대량의 간조직 괴사 소견을 보이는 전격성 간염 소견이 있었다.

A씨는 입사 후 복통과 구역질 및 구토 증상이 있었다고 하였다. 술은 일주일에 두 번 정도 소주 1병 정도의 양을 마시고, 특별한 약을 복용한 적은 없었다. 입사 직전인 4월 12일에 실시한 건강진단에서는 간기능이 SGOT/SGPT/r-GTP가 각각 18/19/11 IU/L로 정상이었다. 입사 후 한달 뒤, 배합실 근무 후 13일 후인 5월19일에 실시한 특수건강진단에서 간기능 검사 결과는 GOT/GPT/r-GTP가 각각 451/640/97 IU/L로 심한 간기능장애의 소견을 보이고 있었다.

D사는 1982년에 설립하여 우레탄수지, MEK, DMF를 이용하여 건식작업과 습식작업을 통해 합성피혁을 생산하고 있었다. 근로자는 총 530여명, 이 중 DMF에 노출되는 근로자는 약 250명 정도이었고 작업은 2조 2교대로 맞교대 작업을 하고 있었다. 상기인은 4월 4일에 입사하여 4월 23일부터 현장 교육을 받았고, 배합실에 배치되어 5월 6일부터 입원 전인 6월 6일까지 근무하였다. 상기인이 사망하고 난 후 7월 3일에 실시한 현장 조사 당시 상기인이 근무하였던 배합실은 폐쇄되었고, 다른 습식 배합실에 대한 작업환경측정에서 DMF의 기중 농도는 3 - 6 ppm 사이로 나타났다.

11.1.2. 업무관련성 평가 (9장 직업병 진단 기준 참조)

A씨의 간염은 다음과 같은 이유로 DMF에 의한 독성간염으로 판단되

었다. 1) 독성간염을 일으킬 수 있는 DMF에 노출되었고, 2) DMF에 노출된지 보름이 지나 정상적인 간기능에서 GPT가 640에 이르는 심한 간기능 장애를 보이고 있고, 3) AST/ALT의 비가 1 이하로 독성간염의 소견을 보이고, 4) 조직검사에서 광범위한 괴사 소견을 보이고, 5) 간염의 가장 흔한 원인인 바이러스 검사에서 모두 음성으로 나타나 이로 인한 간염의 가능성은 배제할 수 있으며, 알코올성 간염을 일으킬 정도의 음주량이나 연령은 아니었다.

11.2. 섬유제조공의 독성간염

11.2.1. 개요

스판텍스 섬유를 제조하는 사업장의 토출작업에 근무하던 B씨(남 23세)는 1998년 6월 17일 간기능검사에서 AST 682 IU/L, ALT 958 IU/L로 심한 간기능 장애를 보이고 있었다. B씨는 1998년 4월 21일 K사에 입사하였다. 입사시 건강진단에는 이상소견은 없었다. 입사 전에는 자동차 정비공장에서 1997년 6월부터 약 6개월간 근무하였는데, 브레이크 및 차체 하부수리를 담당하였다.

평소 술은 일주일에 한 번 정도 소주 2홑들이 한 병 정도를 마시나 즐겨하지는 않는 편이고, 담배는 5년간 하루 15개피 정도를 피고 있다. 과거에 특별한 약물을 복용한 적은 없다고 하였다. 간기능 이상과 관련된 질환(B형, C형 간염 등)을 앓은 적도 없었다.

7월 1일 K병원에서 실시한 검사 결과에서 AST/ALT가 286/345 IU/L로 호전되는 듯 하였으나, 7월 4일 C대학병원에서 검사한 결과는 AST/ALT가 437/635 IU/L로 심한 간기능 장애를 나타내었다. 총 빌리루빈은 5.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 4.0 mg/dL으로 중증도의 황달 소견을 보이고 있었다. 입원 10일 후 AST/ALT가 37/101 IU/L로 호전되어 퇴원하였다. 발병 한 달 후인 7월 22일에 실시한 검사는 AST/ALT가 29/44

IU/L로 거의 정상수준으로 돌아왔다. 7월 4일에 실시한 면역학적 검사에서는 HBs 항원 음성, HBs 항체 양성, HBcAb/IgM 음성, HCV Ab 음성, HAV IgM 음성이었다. 초음파검사에서 간염 소견 이외의 소견은 관찰되지 않았다. 7월 7일에 시행된 간조직 검사에서는 회복소견을 보이는 Zone 3의 간세포괴사 소견을 보였다.

B씨가 근무하는 부서는 1997년 7월에 시험 가동을 시작하여 1997년 11월에 작업환경측정을 하였는데, 당시 방사 공정에서 DMF는 4.4 ppm, 1.1 ppm으로 노동부의 노출기준 10 ppm을 초과하지는 않았다. 당시 현장 보수공사 중이었다. 1998년 6월 16일 ~ 17일까지 산업보건연구원에서 실시한 역학조사 결과 K사 세정공정의 토출 작업의 기중 DMF는 평균 5.1 ± 1.5 ppm이었고, 한 명의 근로자는 노출기준인 10 ppm을 초과한 10.6 ppm이었다. 그러나 생물학적 모니터링에서는 3명의 근로자들이 요중 NMF는 노출기준인 40 mg/ℓ를 초과하였다. 역학조사 당시 B씨의 기중 DMF는 6.36 ppm으로 노출기준 이하였으나, 요중 NMF는 43 mg/ℓ로 노출기준 40 mg/ℓ를 초과하고 있었다.

11.2.2. 업무관련성 평가 (9장 직업병 진단 기준 참조)

B씨의 간염은 다음과 같은 이유로 DMF에 의한 독성간염으로 판단되었다. 1) DMF에 노출되었고, 생물학적 모니터링 결과 노출기준을 초과하고 있으며, 2) DMF에 노출된지 한 달 만에 정상적인 간기능에서 ALT가 1000 IU/L에 이르는 심한 간기능 장애를 보이고 있고, 3) AST/ALT의 비가 1 이하로 독성간염의 소견을 보이고, 4) 조직검사에서 독성간염의 특징인 Zone 3의 괴사 소견을 보이고 있고, 5) 간염의 가장 흔한 원인인 바이러스성 간염의 가능성은 배제되었고, 알코올성 간염을 일으킬 정도의 음주량이나 연령은 아니었다.

참고문헌

- 강성규, 김규상, 김양호, 최정근, 안연순 등. 8년간(1992-1999) 산업안전보건 연구원에 의뢰된 직업병 심의 사례 분석. 대한산업의학회지 2000;12(2):292-301.
- 강성규, 장재연, 이경용, 정호근. 디메틸포름아미드에 의한 간기능 장애에 관한 연구. 대한산업의학회지 1991;3(1):58-64.
- 김성아, 김진석, 전해리 등. 구미지역 직업성질환 감시체계(안). 2000년 직업성질환 감시체계 워크숍. 2000. 워크숍자료집.
- 김수근, 이수근, 정규철. 디메틸포름아미드(DMF) 노출이 원인으로 추정되는 전격성간염 1예. 대한산업의학회지 1995;7(1):186-190
- 김수근, 최영호. 작업장에서 디메틸아세트아미드에 노출되어 발생한 독성간염 1례. 산업보건 1994;4:2-6.
- 김수근. DMF 건강진단기법. 특수건강진단 책임의사연수교육 자료집. 2002.
- 노동부. 근로자건강진단실시기준, 노동부고시 제 99-25호, 1999.
- 노동부. 유해물질의 허용농도, 노동부고시 제 88-69호, 1988.
- 노동부. 특수건강진단방법 및 건강관리구분, 노동부고시 제 94-38호, 1994.
- 노동부a. 산업폐기물에 의한 독성간염 국내 최초발생. 보도자료. 2002. available at <http://www.molab.go.kr>
- 노동부b. 산업연수생 4명(조선족 2, 한족 2) DMF에 의한 독성간염 발생. 확인. 보도자료. 2002. available at <http://www.molab.go.kr>
- 노동부c. 노동부, DMF에 의한 독성간염 근로자 종합예방대책 마련. 보도자료. 2002. available at <http://www.molab.go.kr>
- 이효석. 간질환에서의 약물사용지침.
- 정호근, 강성규, 이경용, 장재연. 디메틸포름아미드 취급근로자들의 생물학적 대사물질 측정에 관한 연구. 대한산업의학회지 1992;4(2):144-150.
- 한국산업안전공단. 우리나라 Dimethylformamide 노출실태 및 건강장해에

- 관한 조사보고서. 보건분야 연구자료 99-9-25. 1999.
- 한국산업안전공단. DMF 노출근로자의 전격성간염에 의한 사망사건에 대한 역학조사와 대책. 보고서 센터 97-6-9. 1997.
- 허정호, 이정일, 한상길, 김형진, 배용목 등. Dimethylformamide에 의한 전격성 간염1예. 대한소화기학회지 1999;34:547-550.
- Agrelo C, Amos H. DNA repair in human fibroblasts. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 528-532 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th ed. Cincinnati : 2001
- Angerer J, Göen T, Krämer A, Käfferlein HU. *N*-Methyl carbamoyl adducts at the *N*-terminal valine of globin in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide. *Archives of toxicology*, 1998;72:309-313.
- Antoine JL, Arany J, Léonard A, Henrotte J, Jenar-Dubuisson G, Decat G. Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. *Toxicology*, 1983;26:207-212.
- Baker RSU, Bonin AM. Study of 42 coded compounds with the *Salmonella*/mammalian microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 249-260 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Becci PJ, Voss KA, Johnson WD, Gallo MA, Babish JG. Subchronic feeding study of *N,N*-dimethylformamide in rats and mice. *Journal of the American College of Toxicology*, 1983;2:371-378.
- Berger H, Haber I, Wünsch G, Bittersohl G. [Epidemiologic studies of exposure to dimethylformamide.] *Zeitschrift für die Gesamte Hygiene*

- und ihre Grenzgebiete*, 1985;31:366–368 (in German) [cited in IARC, 1999].
- Brooks TM, Dean BJ. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 261–270 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Buylaert W, Calle P, DePaepe P, Verstraete A, Samyn N, Vogelaers D, Vandenbulcke M, Belpaire F. Hepatotoxicity of *N,N*-dimethylformamide (DMF) in acute poisoning with the veterinary euthanasia drug T-61. *Human experimental toxicology*, 1996;15:607–611.
- Cai S-X, Huang M-Y, Xi L-Q, Li Y-L, Qu J-B, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M. Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethyl formamide after occupational exposure at low concentrations. *International archives of occupational and environmental health*, 1992;63:461–468.
- Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE Testicular cancer, dimethylformamide, and leather tanneries. *Lancet*, 1990;336:1253–1254.
- Casal Lareo A, Perbellini L. Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide. II. Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. *International archives of occupational and environmental health*, 1995;67:47–52.
- Catenacci G, Grampella D, Terzi R, Sala A, Pollini G. Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 1984;6:157–158.
- Chary, S. Dimethylformamide : A Cause of Acute Pancreatitis? *Lancet*

1974;2:356

- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *Journal of occupational medicine*, 1988a;30:813–818.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *Journal of occupational medicine*, 1988b;30:819–821.
- Chieli E, Saviozzi M, Menicagli S, Branca T, Gervasi PG. Hepatotoxicity and P-4502E1-dependent metabolic oxidation of *N,N*-dimethylformamide in rats and mice. *Archives of toxicology*, 1995;69:165–170.
- Chivers CP. Disulfiram effect from inhalation of dimethyl formamide. *Lancet*, i:331. (1978)
- Cirla AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P. Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 1984;6:149–156.
- Clayton GD, Clayton FE. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed, New York : John Wiley & Sons, Inc., 1994
- Clayton JW, Barnes JR, Hood DB, Schepers GWH. The inhalation toxicity of dimethylformamide. *American Industrial Hygiene Association journal*, 1963;24:144–154.
- Cragin DW, Lewis SC, McKee RH. A dominant lethal test of dimethyl formamide. *Environmental and molecular mutagenesis*, 1990;15(Suppl.17):14 (Abstract 44).
- Craig DK, Weir RJ, Wagner W, Groth D. Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug and chemical toxicology*, 1984;7:551–571.
- Drouet D'Aubigny F, Roquelaure Y, Bertrand L, Caillon M, Calès P.

- [Hepatitis attributable to dimethylformamide with re- exposure.] *Gastroenterologie clinique et biologique*, 1998;22:745-746 (in French).
- Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmähl D. [Organotropic carcinogenic effects of 65 different *N*-nitroso- compounds on BD rats.] *Zeitschrift für Krebsforschung*, 1967;69:103-201 (in German).
- Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *Journal of urology*, 1986;136:834-836.
- Eben A, Kimmerle G. Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *International archives of occupational and environmental health*, 1976;36:243-265.
- Elovaara E, Marselos M, Vainio H. *N,N*-Dimethylformamide- induced effects on hepatic and renal xenobiotic enzymes with emphasis on aldehyde metabolism in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 1983;53:159-165.
- Evans EL, Mitchell AD. Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 538-550 (Progress in Mutation Research, Vol. 1). (1981)
- Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H. Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutation research*, 1985;150:119-125.
- Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T. Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethyl formamide. *American journal of industrial medicine*, 1997;32:255-260.
- Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA: Liver injury in worker exposed to

- dimethylformamide. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:289
- Frumin E, Brathwaite M, Towne W, Levin SM, Baker DB, Monaghan SV, Landrigan PJ, Marshal EG, Melius JM. Testicular cancer in leather workers — Fulton County, New York. *Morbidity and mortality weekly report*, 1989;38:105–114.
- Fujishiro K, Imazu K, Makita Y, Inoue N. Alterations of hepatic drug metabolising system due to dimethylformamide (DMF). *Fukuoka Igaku Zasshi*, 1996;87(7):162–168.
- Garner RC, Welch A, Pickering C. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 280–284 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Gatehouse D. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the "microtiter" fluctuation test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 376–386 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Gescher A. Metabolism of N,N-Dimethylformamide: Key to the Understanding of Its Toxicity. *Chemical Research in Toxicology* 1993;6(3):245–251.
- Green NR, Savage JR. Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation research*, 1978;57(2):115–121.
- Guirguis S. Dimethylformamide intoxication in acrylic fiber production. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 1981;3:137–140.
- Hanasono GK, Fuller RW, Broddle WD, Gibson WR. Studies on the effects of N,N-dimethylformamide on ethanol disposition and on

- monoamine oxidase activity in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 1977;39:461-472 [cited in WHO, 1991].
- Harber P, McCunney RJ, Monosson IH. Medical surveillance. In McCunney. A practical approach to occupational and environmental medicine. 2nd Ed. New York;Little, Brown and Company. 1994.
- Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R. Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food and chemical toxicology*, 1991;29:193-201.
- Huang J, Kuo H, Ho C, Chen T, Chang W. Dimethyl formamide-induced occupational liver injury — a case report. *Kaohsiung journal of medical science*, 1998;14:655-658.
- Hundley SG, McCooey KT, Lieder PH, Hurtt ME, Kennedy GL Jr. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures in monkeys. *Drug and chemical toxicology*, 1993b;16:53-79.
- Hurtt ME, McCooey KT, Placke ME, Kennedy GL. Ten-day repeated-exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicology letters*, 1991;59:229-237.
- Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL Jr. 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundamental and applied toxicology*, 1992;18:596-601.
- IARC. Dimethylformamide. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1999;pp. 545-574 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71, Part Two).
- Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for*

- carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 298–301 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Imazu K, Fujishiro K, Inoue N. Effects of dimethylformamide on hepatic microsomal monooxygenase system and glutathione metabolism in rats. *Toxicology*, 1992;72:41–50.
- Imazu K, Fujishiro K, Inoue N. Liver injury and alterations of hepatic microsomal monooxygenase system due to dimethyl formamide (DMF) in rats. *Fukuoka Acta Medica*, 1994;85(5):147–153.
- Ivanovich E, Antov G, Goranova L, Bainova A. Combined effect of noise and dimethylformamide on the rat myocardium. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;51(4): 319–24
- Jotz MM, Mitchell AD. Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 580–593 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Käfferlein HU, Göen T, Müller J, Wrbitzky R, Angerer J. Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic fibre industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73(2):113–20.
- Kang-De C, Hui-Lan Z. Observation on the effects of dimethylformamide on human health. In: *Abstracts of the 9th International Congress on Occupational Health in the Chemical Industry*, 15–17 September 1981, Aswan, Egypt, 1981;pp. 22–23 [cited in WHO, 1991].
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Cai S, Huang M, Xi L,

- Qu J, Yao B, Ikeda M. Occupational dimethylformamide exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *International archives of occupational and environmental health*, 1992;63(7):455–460.
- Kennedy GL Jr. Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *CRC critical reviews in toxicology*, 1986;17:129–182.
- Kennedy GL Jr, Sherman H. Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug and chemical toxicology*, 1986;9:147–170.
- Kimber I, Weisenberger C. A murine local lymph node assay for the identification of contact allergens. Assay development and results of an initial validation study. *Archives of toxicology*, 1989;63:274–282.
- Kimmerle G, Eben A. Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. II. Studies in persons. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 1975;34:127–136.
- Kirkhart B. Micronucleus test on 21 compounds. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 698–704 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Klaunig JE, Goldblatt PJ, Hinton DE, Lipsky MM, Trump BF. Carcinogen induced unscheduled DNA synthesis in mouse hepatocytes. *Toxicologic pathology*, 1984;12(2):119–125.
- Koudela K, Spazier K. [Effect of dimethylformamide on human peripheral lymphocytes.] *Ceskoslovenska Hygiena*, 1979;24:432–436 (in Czechoslovakian with English abstract).
- Koudela K, Spazier K. [Results of cytogenetic examination of persons working in the environment of increased concentration of

- dimethylformamide vapours in the atmosphere.] *Pracovni Lékarstvi*, 1981;33:121-123 (in Czechoslovakian) [cited in IARC, 1999].
- Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Buchet JP, Roels HA. Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *International archives of occupational and environmental health*, 1980;45:189-203.
- Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E, Braithwaite M, Towne W. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet*, ii:1153. (1987)
- Lewis SC, Rinehart WE, Schroeder RE, Thackara JW. Dominant lethal mutagenic bioassay of dimethyl formamide (DMF). *Environmental mutagenesis*, 1979;1:166 (Abstract Ea-7).
- Lewis SC, Schroeder RE, Kennedy GL Jr Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug and chemical toxicology*, 1992;15:1-14.
- Llewellyn GC, Hastings WS, Kimbrough TD. The effects of dimethylformamide on female Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 1974;11:467-473.
- Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJ. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. *J Occup Environ Med* 2001;43(5):474-482.
- Lyle WH. Alcohol interaction with a workplace chemical. *Occupational health*, 1979;5:265-267.
- Lyle WH, Spence TWM, McKinneley WM, Duckers K. Dimethylformamide and alcohol intolerance. *British journal of industrial medicine*, 1979;36:63-66.

- MacDonald DJ. *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 285–297 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Major J, Hudák A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Náray N, Nagy I, Tompa A. Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environmental and molecular mutagenesis*, 1998;31:301–310.
- Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL Jr. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethyl formamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundamental and applied toxicology*, 1994;23:268–279.
- Marsella JA Formic acid and derivatives. In: Kirk RE, Othmer DF, Kroschwitz JI, Howe-Grant M, eds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. Vol. 11. New York, NY, Wiley, 1994;pp. 967–976.
- Martire G, Vricella G, Perfumo AM, DeLorenzo F. Evaluation of the mutagenic activity of coded compounds in the *Salmonella* test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 271–279 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Massmann W. Toxicological investigations on dimethylformamide. *Br J Ind Med* 1956;13:51
- Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T. Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests*

- for carcinogens. *Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 387–395 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- McGregor DF. *Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds: N,N-Dimethylformamide* (Report No. 33; PB83- 13390-0) [cited in Kennedy, 1986]. (1981)
- McQueen CA, Kreiser DM, Williams GM. The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. *Environmental mutagenesis*, 1983;5(1):1–8.
- McQueen CA, Way BM, Williams GM. Genotoxicity of carcinogens in human hepatocytes: application in hazard assessment. *Toxicology and applied pharmacology*, 1988;96:360–366.
- Midorikawa K, Murata M, Oikawa S, Tada-Oikawa S, Kawanishi S. DNA damage by dimethylformamide: role of hydrogen peroxide generated during degradation. *Chem Res Toxicol* 2000;13(4):309–315.
- Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environmental and molecular mutagenesis*, 1988;12(Suppl. 13):37–101.
- Mohn GR, Vogels-Bouter S, van der Horst-van der Zon J. Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12//343/113 and derivatives. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 396–413 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Montelius J, Wahlkvist H, Boman A, Wahlberg JE. Murine local lymph node assay for predictive testing of allergenicity: two irritants caused

- significant proliferation. *Acta Dermato- Venereologica*, 1998;78:433–437.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 1986;7:1–119.
- Mráz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Flek J. Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of *N,N*-dimethylformamide. *Toxicology and applied pharmacology*, 1989;98:507–516.
- Mráz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD. Investigation of the mechanistic basis of *N,N*-dimethyl formamide toxicity. Metabolism of *N,N*-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chemical research in toxicology*, 1993;6:197–207.
- Mráz J, Nohová H. Percutaneous absorption of *N,N*- dimethylformamide in humans. *International archives of occupational health*, 1992a;64:79–83.
- Mráz J, Nohová H. Absorption, metabolism and elimination of *N,N*-dimethylformamide in humans. *International archives of occupational health*, 1992b;64:85–92.
- Myhr BC, Caspary WJ. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environmental and molecular mutagenesis*, 1988;12(Suppl. 13):103–194.
- Nagao M, Takahashi Y. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier,

- 1981;pp. 302-331 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Natarajan AT, van Kesteren-van Leeuwen AC. Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 551-559 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Nicolas F, Rodineau P, Rouzioux J-M, Tack I, Chabac S, Meram D. Fulminant hepatic failure in poisoning due to ingestion of T61, a veterinary euthanasia drug. *Critical care medicine*, 1990;18:573-575.
- NIOSH. *Occupational health guideline for dimethylformamide*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 5 pp. (1978)
- NIOSH. Preventing adverse health effects from exposure to dimethylformamide (DMF). NIOSH Alert. DHHS (NIOSH) Publication No. 90-105. 1990.
- NTP. *NTP technical report on toxicity studies of N,N-dimethylformamide (CAS No. 68-12-2) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F₁*. (1992)
- Paoletti A, Fabri G, Bettolo PM. [An unusual case of abdominal pain due to dimethylformamide intoxication.] *Minerva Medica*, 1982b;73:3407-3410 (in Italian).
- Paoletti A, Fabri G, Masci O. [Alcohol-intolerance due to solvents: comparison between dimethylformamide and trichloro ethylene.] *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1982a;18 (Suppl.):1099-1100 (in Italian).
- Paoletti A, Iannaccone A. [Toxicity hazard in a plant producing a

- synthetic leather.] *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1982;18:567-570 (in Italian).
- Perry PE, Thomson EJ. Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 560-569 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Potter HP. Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Archives of environmental health*, 1973;27:340-341.
- Potter PH. Dimethylformamide Induced Abdominal Pain and Liver Injury. *Arch Environ Health* 1973;27:340
- Purchase IFH, Longstaff E, Ashby J, Styles JA, Anderson D, Lefevre PA, Westwood RR. An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *British journal of cancer*, 1978;37:873-903.
- Redlich CA, Beckett SWS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA, Miller H, Sigal SL, Shalat SL, Cullen MR. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Annals of internal medicine*, 1988;108:680-686.
- Redlich CA, West AB, Fleming L, True LD, Cullen MR, Riely CA. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology*, 1990;99:748-757.
- Redlich CA, William S. Sparer VJ, Barwick KW, Riely CA et al., Liver Disease Associated with Occupational Exposure to the Solvent Dimethylformamide. *Annals of Internal Med*. 1988;108:680-686
- Reinl W, Urban HJ. Diseases caused by dimethylformamide. *Int Arch*

Arbeitsmed. 1965;21(4):333-346

Riachi G, Michel P, François A, Ducrotte P, Laffineur G, Lerebours E, Colin R. [Acute hepatic effects of exposure to dimethyl formamide. Clinical and histological aspects.] *Gastroenterology and clinical biology*, 1993;17:611-612 (in French).

Richold M, Jones E. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 314-322 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Robinson DE, Mitchell AD. Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 517-527 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Rowland I, Severn B. Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 323-332 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundamental and applied toxicology*, 1997;39:33-43.

Sakai T, Kageyama H, Araki T, Yosida T, Kuribayashi T, Masuyama Y. Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites *N*-methylformamide and *N*-acetyl-*S*-(*N*-methylcarbamoyl) cysteine.

International archives of occupational and environmental health, 1995;67:125–129.

Sanotsky IV, Muravieva SI, Zaeva GN, Anvaer L, Semiletkina NN. [Metabolism of dimethylformamide depending on the intensity of its action.] *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 1978;11:24–27 (in Russian).

Seiji K, Inoue O, Cai S-X, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M. Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to *N,N*-dimethylformamide. *International archives of occupational and environmental health*, 1992;64:65–67 [cited in IARC, 1999].

Sharkawi M. Inhibition of alcohol dehydrogenase by dimethylformamide and dimethylsulfoxide. *Toxicology letters*, 1979;4:493–497 [cited in WHO, 1991].

Sheveleva GA, Sivochalova OV, Osina SA, Salnikova LS. Permeability of the placenta to dimethylformamide. *Akusherstvo i ginekologiya (Moscow)*, 1977;5:44–45 [cited in Saillenfait et al., 1997].

Shumilina AV. Experimental study of transplacental passage of dimethylformamide and toluene. *Akusherstvo i ginekologiya (Moscow)*, 1991;11:49–51 [cited in Saillenfait et al., 1997].

Simmon VF, Shepherd GF. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 333–342 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Skopek TR, Andon BM, Kaden DA, Thilly WG. Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in *Salmonella typhimurium*. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds.

- Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 371–375 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Sram RJ, Landa K, Hola N, Roznickova I. The use of the cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes as a method for checking the level of MAC in Czechoslovakia. *Mutation research*, 1985;147:322 (Abstract 87) [cited in IARC, 1999].
- Taccola A, Catenacci G, Baruffini A. Cardiotoxicity of dimethylformamide (DMF). Electrocardiographic findings and continuous electrocardiographic monitoring (Holter). *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 1981;3:149–151.
- Thomson JA. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 224–235 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Tolot F, Arcadio FI, Lenglet J-P, Roche L. [Intoxication by dimethylformamide.] *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale*, 1968;29:714–717 (in French).
- Tomasini M, Todaro A, Piazzoni M, Peruzzo GF. [Exposure to dimethylformamide: study of 14 cases.] *Medicina del Lavoro*, 1983;74:217–220 (in Italian).
- Venitt S, Crofton-Sleigh C. Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, 1981;pp. 351–360 (Progress in Mutation Research,

Vol. 1).

- Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S. A case- control study of cancer among Du Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. *Journal of occupational medicine*, 1989;31:432-438.
- Wang JD, Lai MY, Chen JS, Lin JM, Chiang JR, Shiau SJ, Chang WS. Dimethylformamide induced liver and muscle damage among synthetic leather workers: are hepatitis B carriers more susceptible? In: *Fifth International Congress of Toxicology*, Brighton, 16-21 July 1989, p. 143 (Abstract 428). (1989)
- Wang J-D, Lai M-Y, Chen J-S, Lin J-M, Chiang J-R, Shiau S-J, Chang W-S. Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Archives of environmental health*, 1991;46:161-166.
- Weiss G. [Industrial dimethylformamide intoxication and the question of its recognition as an occupational disease.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, 1971;11:345-346 (in German).
- WHO. *Dimethylformamide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 124 pp. (Environmental Health Criteria 114). (1991)
- WHO. Concise International Chemical Assessment Document 31 N,N-Dimethylformamide. 2001
- Wrbitzky R. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *International archives of occupational and environmental health*, 1999;72(1):19-25.
- Wrbitzky R, Angerer J. N,N-dimethylformamide — influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *International archives of occupational and*

environmental health, 1998;71(5):309–316.

Yang C, Ger J, Lin S, Yang G, Deng J. Abdominal colic occurred in workers in a dye manufacturing plant. *Veterinary and human toxicology*, 36:345 (Abstract 28). (1994)

Yonemoto J, Suzuki S. Relation of exposure to dimethyl formamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *International archives of occupational and environmental health*, 1980;46:159–165.