

유해인자에 의한 건강영향과 관리

- 벤젠 -

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 동국대학교 예방의학교실에 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 방사선보건연구원 김수근 교수

감수 산업안전보건연구원장 김광종

서울대학교 예방의학교실 조수현 교수

울산대학교 산업의학교실 이충렬 교수

고려대학교 산업의학교실 박종태 교수

부산대학교 산업의학교실 강동목 교수

현대자동차부속의원 이후락 원장

노동부 산업보건환경과 이상준 사무관

산업안전보건연구원 직업병연구센터 수석연구원 강성규

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	9
3.3. 노출	0
4. 노출량평가	13
4.1. 환경측정	3
4.2. 생물학적 측정	4
5. 작용기전	20
5.1. 흡수	0
5.2. 대사	2
5.3. 분포와 축적	8
5.4. 배설	3
6. 독성영향	33
6.1. 시험관 실험	3
6.2. 동물실험	3

6.3. 인체연구	43
7. 건강영향	46
7.1. 급성 영향	46
7.2. 만성 영향	51
8. 노출기준	71
8.1. 기중 노출기준	71
8.2. 생물학적 모니터링	73
8.3. 향후 기준의 방향	75
9. 건강관리	77
9.1. 건강관리 실무지침	77
9.2. 사후관리	82
9.3. 직업병진단	88
9.4. 응급조치	94
10. 작업환경관리	95
10.1. 대치	98
10.2. 밀폐	99
10.3. 환기	99
10.4. 보호구	102
10.5. 작업장 설계, 배치시 고려사항	103
10.5. 관련법규	103
11. 국내 사례 연구	104
11.1. 우리나라의 벤젠에 의한 조혈기 장애 사례	104

11.2. 산업안전보건연구원의 심의사례	Ⅱ
11.3. 심의된 사례의 작업장의 기중 벤젠 농도	Ⅲ
참 고 문 헌	109

서문

2001년 10월 벤젠을 취급하는 D산업의 50대 근로자가 백혈병으로 사망하는 등 국내에서는 그 동안 모두 10명의 벤젠 직업병 환자가 발생했다.

노동부는 2002년 5월 8일 벤젠을 취급하는 근로자의 직업병발생을 예방하기 위해 벤젠의 작업환경 노출기준을 현행 10 ppm에서 선진국 수준인 1 ppm으로 10배 강화하는 내용으로 관련 고시를 개정, 유예기간을 거쳐 2003년 7월부터 적용키로 했다.

이제 벤젠이 백혈병을 일으킨다는 사실은 산업보건분야에 종사하는 사람 외에도 많은 사람들이 알게되었다. 이에 따라 백혈병 등 혈액질환이 발생한 근로자들은 자신의 질병을 직업관련성으로 의심하는 사례가 늘어나고 있으며, 법정 소송까지 이루어지고 있다. 이러한 사회분위기에도 불구하고, 국내에 아직까지 벤젠중독에 대한 정보를 파악하는 것이 용이하지 않다. 이에 벤젠중독의 최근 연구성과들과 국내 실정 등을 정리하여 하나의 단행본으로 제작하게 되었다.

벤젠은 방향족 탄화수소 화합물과 광범위한 화학공업 제품의 원료로 사용되고 있다. 벤젠이 함유된 솔벤트의 사용은 발암성이 알려지고 나서 감소하고 있지만 여전히 많이 쓰이고 있다. 우리나라의 경우 매년 사용량도 증가하고 있는 추세로 1970년 벤젠 사용량이 4,050톤에서 1998년 약 240만 톤으로 약 590배 증가하여(대한통계협회, 1999), 매월 평균 25만톤 이상 생산하고 있다. 미국 산업안전보건연구원의 추정에 의하면 1980년대에 약 200만명의 미국 근로자가 벤젠에 노출되고 있다고 한다. 우리나라에서는 1993년 작업환경실태조사에 의하면 벤젠을 제조하거나 취급하는 사업장이 300여개 되고 약 4,000여명의 근로자들이 벤젠에 노출되고 있는 것으로 나타났다. 그러나 벤젠이 소량 함유된 솔벤트 등에 노출되는 근로자나 벤젠이 1~4% 섞인 가솔린에 노출되는 근로자 등 벤젠이 불순물로 포함된 물질에 노출되는 근로자들을 감안한다면 이보다 훨씬 많은 근로자들이 벤젠

에 의해 노출되고 있을 것으로 추정할 수 있다.

따라서 앞으로도 벤젠중독에 대한 작업관련성 여부를 판단하기 위한 요청이 증가할 것으로 예상되며, 이러한 사례를 판단하고, 벤젠을 취급하는 사업장의 직업병 예방관리대책을 수립하는데 이 지침서가 참고로 활용되기를 기대한다. 그러나 이 책의 내용과 법적 관련사항이 차이가 있을 경우에는 법적 사항을 우선해야 한다.

1. 요약

벤젠(benzene)은 방향족 화합물의 기초가 되는 가장 간단한 방향족 탄화수소이며 벤졸(benzole)이라고도 한다. 분자식은 C_6H_6 이고, CAS 번호는 71-43-2이며, 독일어 Benzol에서 이름을 따왔다. 1825년 *페러데이*가 석유 가스 속에서 발견하였고, 1973년에는 독일 화학자 *미처리히*가 벤조산과 석탄의 건류에 의하여 벤젠을 합성하였다. 석탄을 건류할 때 생성되는 가스 및 타르 속과 석유 유분의 분해 생성유 및 개질유 속에 존재한다. 석유원료 속에도 미량이 존재한다.

벤젠은 호흡기, 소화기, 피부를 통해 흡수되는 독성물질이다. 조혈기계는 벤젠의 주요 표적장기이며, 그 영향으로 말초혈액의 구성성분에 변화가 일어난다. 이러한 영향은 점막에 대하여 자극증상을 유발하지 않거나 감각에 불쾌한 영향을 주지 않는 농도에서도 일어났다. 흡수된 벤젠은 조혈기계 활동을 억제하여 범혈구감소증, 재생불량빈혈, 백혈병, 다발 골수종, 림프종 등을 일으킬 수 있다. 고농도를 흡입하면 중추신경계에 영향을 줄 수 있다. 처음에는 기분을 들뜨게 하고, 신경을 흥분시키고, 어지럼증을 특징으로 하는 중추신경계에 자극효과가 있다. 이어서 억제증상, 졸음, 피로감을 유발한다. 호흡곤란과 흉부 압박감에 이어서 의식손실이 된다. 매우 고농도에 노출되면 수 분 이내에 진전, 경련과 호흡마비나 순환기 허탈에 이어서 사망하게 된다. 소량을 흡인(aspiration)하면 폐부종과 폐조직의 출혈을 일으킨다. 소화기는 점막을 통하여 흡수되고, 피부를 통해서도 일부가 흡수된다. 손상된 피부를 통해서 더 빠른 속도로 흡수되고 다른 유기용제와 혼합되어 있다면 더 쉽게 흡수된다. 벤젠이 피부와 접촉하면 자극증상을 유발하고, 피부에 발적을 일으키며, 지속적인 접촉으로 건조한 피부가 되어 인설성 피부염과 이차적으로 피부에 염증을 유발한다. 벤젠증기와 벤젠액은 눈에 대한 국소적인 영향이 미미하다. 단지 매우 고농도에서 눈에 뚜렷한 자극이 있다. 고농도는 눈을 자극하고 코와 상기도의 점막을 자극

한다.

벤젠에 의한 질병의 초기 징후와 증상은 매우 다양하고, 뚜렷하지 않으며 비특이적이다. 두통, 어지럼증, 식욕상실 등의 주관적인 증상은 임상적 징후에 앞서거나 이어서 나타나기도 한다. 맥박이 빨라지고 혈압이 낮아지며 빈혈이 나타나는 것은 호흡곤란과 극도의 피로와 동반할 수 있다. 코와 잇몸, 점막 출혈과 자반이 생기는 것은 병증이 진행됨에 따라서 나타난다. 백혈구 감소증, 빈혈, 적혈구감소증과 이들이 병합해서 나타나거나 단일로 나타나는 것은 첫 번째 징후로 자주 보고되었다.

모든 상황에서 말초혈액을 생성하는 골수는 정상이거나, 무형성(aplastic)이거나 과다형성(hyperplastic)일 수 있거나 아닐 수 있다. 벤젠에 의한 질병의 감수성이 다양하기 때문에 전형적인 혈액양상은 없다. 장기간 벤젠노출에 의한 영향은 노출이 종결된 이후 수개월 또는 수년이 경과한 후 나타날 수도 있다.

벤젠이 백혈병을 유발시키는 독성 물질로 인정되어 미국산업안전보건청(OSHA)에서는 1987년에 공기 중 벤젠의 허용농도를 10 ppm에서 1 ppm으로 낮추었으며 미국의 산업위생전문가협회(ACGIH)에서는 2001년에 벤젠의 공기중 허용농도를 0.5 ppm으로 낮추도록 권장하고 있고, NIOSH는 0.1 ppm으로 낮추도록 권고하고 있다.

2. 물리화학적 성질

동의어/상품명: 벤졸(benzol), 벤졸렌(Benzolene), 탄소유(Carbon oil), 코울나프타(Coal naphtha), 수소화 페닐(Phenyl hydride), 싸이클로헥사트리엔(Cyclohexatriene)

·CAS No	71-43-2	·분자식	C ₆ H ₆
·모양과 냄새	무색 투명하며 향긋한 냄새를 지닌 휘발성이 강한 인화성 액체(냄새의 서한도:12 mg/ℓ)		
·분자량	78.11	·비중	0.879(20℃, 물=1)
·녹는 점	5.5℃	·끓는 점	80℃, 176°F(760 mmHg)
·증기밀도	2.77(공기=1)	·증기압	13.3 kPa(26℃), 75 mmHg(20℃), 12.7 kPa, 95.2 mmHg(25℃)
·인화점	-11.1℃, 12°F	·폭발한계	1.4 ~ 8.0%
·소멸기간	25℃ 수중의 1 mg/L에서 50%가 증발되는데 약 4.8시간 소요		
·용해도	물에 대한 용해도 : 0.06g/100 ml(20℃), 0.180(25℃)		
·환산계수	1 ppm = 3.2 mg/m ³ (25℃, 760mmHg), 1 mg/m ³ = 0.3012 ppm		
·기타	벤젠은 알코올, 클로로포름, 에테르, 이황화탄소, 사염화탄소, 아세톤, 빙초산 등의 유기용매에 녹지만, 물에는 잘 녹지 않는다. 에테르 등 유기용매에 잘 녹으며, 벤젠도 좋은 유기용매이다. 기체상태의 증기가 공기보다 무거워 땅바닥을 따라서 이동할 수 있다. 이를 오랫동안 방치할 경우 점화의 위험이 있다. 금기: 염소, 산소 및 철분을 동반하는 취소 등 산화제와 격렬하게 반응한다. 유해분해산물: 연소할 때는 질소산화물, 염화수소 및 일산화탄소 같은 유독가스와 증기가 발생한다. 특별유의사항 : 휘발성이 강하여 기화하기 쉽다. 플라스틱, 티류, 고무류 및 피복제를 상하게 한다 소화제: 물은 소화하는데 효과가 없으나 불에 휩싸인 용기를 식히는 데는 효과가 있다.		

3. 발생원과 노출

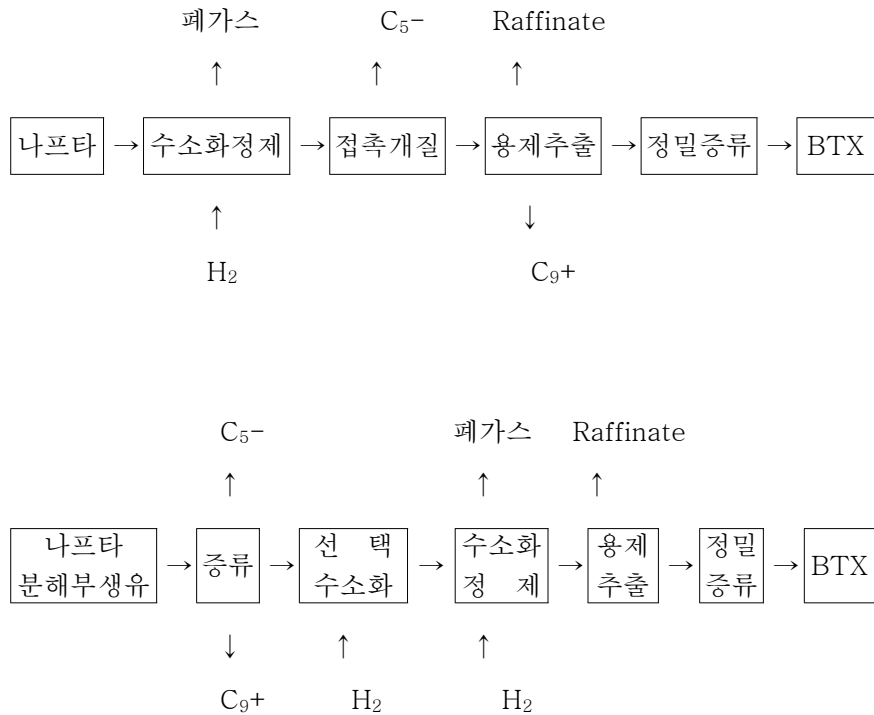
3.1. 제조

벤젠은 유기합성화학공업용의 기초원료로서 염료, 의약, 화약 등의 제조용으로 사용되며 주로 석탄건류공업¹⁾으로부터 공급되었다. 그러나 제2차 세계대전 중 군사수요의 급증과 전후 합성화학공업의 발전으로 석유로부터 방향족 탄화수소의 생산기술 발전이 촉진되었고, 현재는 석유로부터 생산이 주류가 되고 있다. 석유공업에서 접촉분해나 접촉개질에 의하여 벤젠을 함유하는 탄화수소유를 얻고, 이것의 추출 및 분류에 의하여 톨루엔과 크실렌을 함께 제조한다. 정제법으로 종래는 황산세정이 행하여졌으나, 최근에는 몰리브덴산 코발트 등을 촉매로 써서 350 ℃에서 가압수소 정제법이 행해지게 되어 높은 순도의 벤젠을 얻을 수 있다.

1999년 현재 우리나라에서 벤젠을 제조하는 사업장의 수는 15개이다. 생산량은 총 360만톤이며, 제조공장에서 노출되는 근로자는 451명으로 파악하고 있다. 원유 정제처리과정에서 벤젠을 제조하는 사업장이 5개소, 석유화학계 업체에서 스티렌단량체를 합성하는 사업장 5개소, 석탄화합물 제조업 2개소, 합성수지제조업 2개소 및 제철업 1개소이다(산업안전보건연구원, 2000).

석유계 방향족 탄화수소는 나프타를 접촉개질하여, 용제추출, 정류공정을 거쳐 제조되는 것과, 나프타를 열분해하여 에틸렌을 제조할 때 부가적으로 생성되는 분해찌꺼기유로부터 수소화정제, 용제추출, 정류의 공정을 거쳐 제조되는 두 가지 생산방식이 있다. [그림 1]은 벤젠, 톨루엔, 크실렌(BTX;benzene, toluene, xylene)의 제조방법 두 가지 예를 제시한 것이다.

1) 타르계 방향족 탄화수소는 석탄 건류시에 부가적으로 생성되는 가스경유를 증류, 수소화정제, 정류의 공정을 거쳐 제조된다.



[그림 1] 방향족 탄화수소(BTX)의 제조방법

3.1.1. 접촉개질반응

BTX 생산을 목표로 하는 접촉개질법 원료인 나프타의 비점범위는 65 ~ 140℃에서 선택된다. 접촉개질반응에 사용되는 촉매에는 (1) 몰리브덴, 크롬 등의 금속산화물-알루미나 촉매를 위시하여, (2) 백금-알루미나 촉매, (3) 백금에 레늄, 게르마늄, 이리듐, 주석 등을 제2성분으로서 가한 2금속촉매, 더욱이 최근에는 (4) 다성분금속촉매가 개발되어 공업적으로 사용되고 있다.

공업적으로는 많은 생산공정이 발표되어 실시되고 있으나, 촉매의 조성, 반응기의 형식 등이 다를 뿐, 조업조건(온도 450-530℃, 압력 7-35 kg/cm²,

액공간속도 0.5-3/h, 기름에 대한 수소몰비 3-8범위)은 거의 비슷하다.

촉매의 재생은 6개월 내지 1년에 한 번, 장치의 운전을 중단하여 실시한다. 그러나 최근에는 장치의 운전을 정지하지 않고 재생을 행하는 연속 재생방식이 공업화되었다.

접촉개질반응에 의하여 형성된 개질유로부터 방향족을 분리하기 위해서는 일반적으로 용제추출법을 이용하고 있으나, 수소화탈알킬법이 사용되는 경우도 있다.

3.1.2. 나프타분해 부생유의 수소화정제

나프타를 고온열분해하여 에틸렌 등을 제조할 때, 부가적으로 생성되는 찌꺼기류 속에는 BTX가 포함되어 있다. 이것을 정제하여 BTX를 생산하기 위하여 수소화정제를 행한다.

3.1.3. 방향족 탄화수소의 분리·회수

접촉개질유, 나프타분해 부생유의 수소화정제물 등으로부터 방향족 탄화수소를 분리, 회수하는 방법은 원리적으로 아래와 같이 분류된다.

- (1) 기-액체 평형분리법 : 초정밀증류탑, 공비증류(아세톤, 메탄올, 프루프랄), 압출증류(페놀, 크레졸)
- (2) 기-고형 평형분리법 : 흡착(실리카겔)
- (3) 액-액체 평형분리법 : 압출(디에틸렌글리콜, Sulfolane, N-메틸피롤리돈 등)
- (4) 액-고형 평형분리법 : 심냉결정화분리
- (5) 화학반응분리법 : 수소화탈알킬법, m-크실렌수지법

여기에서는 이들 중 널리 채용되고 있는 용제추출법을 중심으로 설명하기로 한다. 방향족의 추출용제로 에틸렌글리콜류를 사용하는 법이 널리 채용되어 왔으나, 최근에는 Sulfolane법이 개발되어 널리 사용되고 있다. 이

때 사용되는 용제는 테트라메틸렌설향(tetramethylene sulfone)이다.

추출탑의 조작조건은 온도 120~160℃, 압력 5~10기압, 용제 대 원료의 비 7~10이며, 추출된 방향족은 백토탭에서 미량의 불순물을 제거한 후 정류하여 벤젠, 톨루엔, 크실렌으로 분리한다.

추출에는 회전원판 추출탑을 사용하며, 방향족을 용해한 용제는 추출증류탑에서 방향족과 용제를 분리한다. 방향족은 백토탭에서 미량의 불포화화합물을 제거하고, 일련의 정류탑으로 벤젠, 톨루엔, 크실렌류로 분리한다.

3.1.4. 수소화탈알킬법

나프타의 접촉개질법으로 방향족 탄화수소를 제조하면 수요가 큰 벤젠의 생산량은 적고 수요가 한정된 톨루엔은 대량 생산된다. 이와 같은 수급의 불균형을 시정하기 위한 목적으로 톨루엔으로부터 벤젠을 제조하기 위한 수소화탈알킬법이 개발되었다.

3.2. 사용

한때 벤젠은 가장 중요한 유기용제로 사용되었다. 특히 잉크, 고무, 페인트 제거제에 많이 사용되었다. 현재 그러한 용도는 최소한으로 줄어들었으며, 주용도는 유기합성공업 원료, 휘발유의 옥탄가를 증가시키기 위해 첨가하는 첨가제²⁾, 합성세제 원료 및 각종 용제 등이다. 화학약품으로는 수지와 합성고무용 스티렌(styrene) 그밖에 나일론, 페놀수지용 페놀 외에 니트로벤젠, 아닐린, 쿠멘, 시클로헥산, 레조르신, 살리실산, 아디프산, 피크르산, 안트라퀴논, 말레산무수물, 에틸벤젠 등을 제조하는 중간산물이다. 염료, 합성고분자, 합성세제, 유기안료, 의약, 농약, 향료, 조미료, 가소제, 사

2) 가솔린에 함유된 벤젠은 대부분 5%이하로 하고 있으나, 나라에 따라서는 30%까지 함유되는 경우도 있다. 미국은 평균 1~3%이며, 우리나라는 5%이하로 규정하고 있다.

진약품, 폭약, 방충제, 절연유 등 광범위한 화학공업제품, 일반용제, 추출제, 페인트 제거제, 알코올 변성제, 연료 및 자동차용 가솔린의 항녹킹제의 원료로도 사용된다.

국내에서 벤젠을 사용하는 사업장은 102개소로 노출되는 근로자는 446명이었다. 주로 의복제조업, 인쇄업, 신발제조업, 석유화학제품제조업, 자동차수리업, 의약품제조업 등이었다(산업안전보건연구원, 2000). 이는 1999년 산업안전공단에서 실시한 작업환경실태조사 자료를 바탕으로 한 것으로 실제 벤젠을 사용하여 노출될 가능성이 있는 근로자수는 이보다 훨씬 많을 것으로 추정된다.

3.3. 노출

벤젠은 원유 1리터에 약 4g까지 함유되어 있다. 사람은 주변 환경으로부터 벤젠에 노출되거나, 직업적으로 노출될 수 있다. 벤젠노출은 석탄의 증류 과정, 기름의 정제과정 및 화학, 살충제 제조업에서 원료로 사용할 때와 페인트, 락카, 아교, 접착제, 알칼로이드 추출, 천연섬유와 합성섬유 등의 용제로 사용할 때 일어난다. 담배연기에도 포함되어 있으며, 무연 가솔린의 5~10%(무게)를 구성하고 있어 가솔린을 펌프질하고 가동시킬 때 노출된다.

휘발성이 강하기 때문에 수중이나 토양 중에는 소량으로 존재하며, 일반적으로 공기 중에 많이 분포하고 있다. 수중에 존재하는 벤젠은 주로 휘발유, 석유 제품 및 용제 등이 유출되어 들어간 것이고, 이들 중 일부는 공기 속으로 빠르게 확산된다(25℃, 1 mg/l에서 50%가 증발하는데 약 4.8시간 소요). 지하수로 유입된 벤젠의 일부는 토양에 흡착되지만, 대부분이 지하수와 함께 서서히 이동하면서 생물에 의해 분해되거나, 비교적 안정된 상태로 지하수 내에 존재한다.

상업용 벤젠에는 톨루엔과 크실렌 등의 방향족 탄화수소와 가솔린 등의 석유화합물에는 벤젠이 함유되어 있어 실제 벤젠에 노출되는 기회는 매우 많다.

3.3.1. 직업적인 노출

벤젠에 노출될 위험성이 가장 큰 사람은 벤젠을 사용하는 석유화학근로자, 벤젠을 사용하는 화학공업과 실험실 종사자, 합성접착제 제조업자, 염료생산자, 인쇄공(특히 운전 그라비아 인쇄공), 신발 가죽 또는 고무제품 및 가구공장에서 합성접착제를 사용하는 근로자, 페인트 도장공, 가솔린 저장소, 주유소에 근무하는 경우 등이다. 특히, 보수-유지(maintenance), 세척(clean-up), 시료추출(sampling), 대량운송 공정에서 고농도의 노출이 발생한다.

128개 직업과 직업군에서 8시간 동안 평균 벤젠노출농도는 대부분 1 ppm이하였고, 10%에서 1 ppm이상이었다(Spear 등, 1987). 벤젠 탱크 트럭에 벤젠을 싣거나 내릴 때에 평균 1.5내지 5ppm에서 높은 경우에는 20 ppm까지 노출된다(Sherwood, 1972 a Sherwood, 1976). 가솔린 탱크 근처의 사무실이나 빌딩에서 근무하는 근로자들은 0.53 ppm TWA까지 노출될 수 있다(Kullman과 Hill, 1990). 유해물질을 취급하거나 지하 저장소에서 일하는 근로자들은 단기간에 0.4내지 9.1 ppm에 노출될 수 있고, 30 ppm까지 노출되는 경우도 있다(Nelson, 1991). 1994년에 환경, 건강과 안전을 위한 정유회사 유럽조직(Oil Companies' European Organization for Environmental, Health and Safety, CONCAWE)에서 1989년부터 1992년까지 정유회사 내 벤젠노출실태 보고에 의하면 현금출납회계원의 경우 0.5 ppm TWA이하에서부터 레일카에 싣는 작업을 하는 근로자(top loader)의 경우 1.57 ppm TWA까지 노출되었다. 최대 노출농도는 레일카에 싣는 작업을 할 때에 41.6ppm과 부두 스태프(jetty staff)에서 83.1 ppm TWA이었다.

벤젠을 제조, 사용, 발생하는 사업장 중 5개 사업장 6개 공정 61명의 근로자에 대해 작업환경을 측정한 결과는 다음 [표 1]과 같다. 작업환경 측정 결과 10ppm을 초과하는 사업장은 없었고, 벤젠 제조공정의 기중 벤젠농도는 $0.139(\pm 0.152)$ ppm이었고, 벤젠 사용공정에서는 1ppm을 초과하는 근로자가 44명 중 7명이었다.

표 1. 작업장별 측정결과

노출형태	업종	사업장	측정수	평균 (ppm)	표준편차	노출기준초과수	
						10 ppm	1 ppm
발생	읍셋인쇄	1(DK)	4	0.017	0.0121	0	0
	제화	2(JF)	7	0.080	0.0581	0	0
사용	MDA 제조	3(BA)	9	0.010	0.0044	0	0
	니트로벤젠	4(KH)	18	0.919	2.8764	0	2
	카보머 제조	5(JC/	17	1.079	1.4175	0	5
제조	BTX	BT)	6	0.139	0.1520	0	0
	평균		61	0.597	1.7622	0	7

3.3.2. 환경적 노출

공기 중에 벤젠은 증발단계에서 주로 존재하고 기상상태에 따라 수 시간 내지 수 일 동안 존재하며, 비로 제거된다. 주변 환경으로부터 벤젠에 노출되는 경우도 생활 속에서 많이 찾아 볼 수 있다. 다음은 그 몇 가지를 나타낸 것이다.

- (1) 자연적으로 벤젠이 함유된 음식물
- (2) 담배 연기, 자동차 배기 가스
- (3) 자동차 급제동시 타이어가 닳을 때 나는 연기
- (4) 아교, 접착제, 가정용 세척제, 페인트 제거제, 일부 미술 재료
- (5) 쓰레기 매립지에서 나오는 침출수
- (6) 벤젠을 사용하는 산업체로부터 정화되지 않고 흘러나온 폐수
- (7) 에틸 벤젠이나 스틸렌을 제조하는 공장, 정유 공장, 화학 약품 제조 공장 등으로부터 나오는 연기

4. 노출량 평가

4.1. 환경측정

벤젠에 급성 노출되지 않도록 하기 위해서 고농도의 벤젠 증기가 차 있는 작업장에 들어가기 전에 검사관을 이용하여 벤젠의 농도를 측정한다. 규칙적으로 노출량을 파악하기 위해서는 작업자의 작업위치에서 표본을 채취하든가 개인용 표본채취방법으로 시간가중평균치를 산출하여야 한다.

사업주는 벤젠 취급 업무를 행하는 옥내작업장에 대하여 작업이 정상적으로 실시되는 작업시간과 근로자의 노출을 정확히 평가 할 수 있을 때 노동부 고시 "작업환경 측정실시 규정"에 의거 6개월에 1회 이상 정기적으로 당해 작업장내 공기중의 벤젠농도를 측정하여야한다. 또한 근로자 대표는 측정대상, 측정방법, 측정실시 시기 및 측정결과에 따른 작업환경개선 등의 사항을 산업안전보건위원회 안건으로 상정하여 그 심의를 요구할 수 있다.

사업주는 측정자로부터 작업환경 측정 결과서를 제출 받은 때에는 그 결과에 따라 작업환경개선을 위한 시설 및 설비의 설치, 개선, 보호구의 지급 등 필요한 조치를 하여야한다. 또한 측정을 완료한 날부터 60일 이내에 작업환경측정 결과 보고서 사본을 첨부하여 관할 지방노동관서의 장에게 보고하되 상반기 측정결과는 당해년도 8월 15일까지, 하반기 측정결과는 다음 년도 2월 15일까지 보고하여야한다.

사업주는 작업환경측정결과의 보고서 작업환경측정결과에 따른 작업환경개선을 완료하지 못한 부분에 대하여는 이에 대한 개선계획을 첨부하여야한다.

사업주는 작업환경측정의 결과를 다음 각호의 1의 방법으로 당해 작업장 근로자에게 알린다.

- ① 사업장내의 게시판에 부착하는 방법
- ② 사보에 게재하는 방법

③ 자체 정례조회시 집합교육에 의한 방법

④ 기타 당해 근로자들이 작업환경측정결과를 알수 있는 방법

작업환경측정 결과가 노출기준을 초과하거나 보건상 조치가 필요하다고 판단되는 경우에는 다음조치를 한다.

① 노출기준 초과원인 파악

② 노출기준 초과원인에 따른 공학적 대책 등 필요한 조치

③ 당해 작업장 근로자의 건강상태 점검

④ 해당 근로자에 대한 보호구 지급 및 착용감독

⑤ 기타 보건 상 필요한 조치

사업주는 작업환경측정결과와 작업환경 개선조치에 대하여 측정자, 측정일자, 측정대상, 측정방법측정결과 및 조치사항 등을 최소 5년간 기록·보존하여야하며 작업환경측정결과를 직업병 판정의 중요한 자료이므로 가 능하면 영구 보존토록 노력한다.

작업환경 측정을 위한 시료포집은 저유량개인용시료포집기를 이용하여 근로자의 호흡구 위치에서 포집한다. 시료 채취와 분석은 미국국립산업안 전보건연구소(NIOSH)에서 추천하는 공정시험법(1996) ‘Method 1501 방향 족 탄화수소류’에 의하여 실시한다. 앞측 100mg, 뒤측 50mg의 활성탄이 충전된 흡착제를 개인용 펌프에 부착시켜 작업장의 호흡기 주변의 작업복 깃에 부착시켜 작업시간 동안 착용케 한다. 개인용 펌프는 유속 0.2LPM 정도로 조정한다. 개인당 일일 평균 노출 농도는 측정치를 총 측정시간으 로 나누어 시간 가중평균치로 표시한다.

4.2. 생물학적 측정

호기 중 벤젠 측정이 주로 사용되는 노출측정 방법이다. 혈중 벤젠농도 의 측정은 민감하지 못하고 반감기가 짧으므로 측정시간에 따라 매우 달라 진다. 요중의 페놀은 호흡을 통해 흡입된 벤젠의 양과 좋은 상관관계를 보 인다는 보고가 많다

건강진단을 받을 경우 호흡기내 벤젠 검출은 노출된 지 얼마 안되었으면 측정 가능하나 오래되었거나 저농도 노출인 경우에는 불가능하다. 혈액 속에서도 측정가능하나 혈중 내의 벤젠은 곧 대사산물로 전환되므로 빠른 시간 내에서만 정확도가 유지된다.

4.2.1. 소변의 페놀(phenol)량

요중 페놀은 벤젠노출을 평가하기 위해서 일상적으로 사용하고 있으며 (OSHA, 1987), 벤젠 노출농도와 상관관계를 보인다(Astier, 1992; Inoue 등, 1986; Karacic 등 1987; Pagnotto 등, 1961; Pekari 등, 1992). 그러나 요중 페놀은 야채를 먹거나, 다른 방향족 탄화수소에 노출되거나, 술을 마시거나, 담배를 피웠을 때에도 높아지므로 벤젠노출과의 상관관계는 복잡하게 된다(Nakajima 등, 1987). 상대적으로 높은 요중 페놀농도(5~42 mg/l)는 벤젠에 노출되었는지를 모르는 사람에서도 검출되었다(NIOSH, 1974). 톨루엔이나 다른 유기용제에 동시에 노출되면 벤젠이 페놀로 변환되는 것이 방해를 받게된다(Inoue 등, 1988b).

요중 페놀농도는 구두공장에 5~30년 동안 종사한 33명의 여성근로자들(23~54세)과 비교군으로 19~58세 29명의 여성과 비교하였을 때, 수요일 작업전 채취한 시료에서만 비교군에 비하여 높았고, 월요일 작업전과 수요일 작업후 요중 페놀농도는 차이가 없었다. 그리고 작업전후의 페놀농도와 혈중 벤젠농도와는 상관관계를 보였다(Karacic 등, 1987).

Inoue 등(1986, 1988b)은 벤젠농도와 요중 페놀 배설량 사이에 상관관계(상관계수는 0.858-0.891)를 보고하였다.

0.4 ppm-TWA에 노출되고 있는 화학회사 근로자들에서 요중 페놀 배설량과 벤젠노출사이의 상관관계는 없었다(Perbelli 등, 1988). 코크스 오븐 공장에서 49명의 근로자들에서 벤젠노출과 페놀 배설량간에 상관성은 없었다. 이런 결과로 1 ppm이하의 저농도에서는 벤젠 노출량과 페놀 배설량 사이에는 상관성이 없다는 결론을 내렸다(Drummond 등, 1988). 따라서 10

ppm이하의 저농도 벤젠에 노출되는 경우에 요중 페놀을 측정하여 평가하는 것은 어렵다. 그럼에도 불구하고 아직까지는 소변내 페놀 배설량이 벤젠에 실제로 노출되었는지를 결정하는 데 유용한 방법이다. ACGIH에서는 요중 페놀량이 50 mg phenol/g cr을 작업장의 벤젠노출에 대한 생물학적 노출지표로 삼고있다(ACGIH, 1996a). 이것은 노출에 대한 지표이지 건강영향에 대한 것을 의미하는 것은 아니다. 최근에 ACGIH는 벤젠에 대한 생물학적 지표를 25 mg phenol/g cr으로 바꿀 것을 제안하고 있다(ACGIH, 1996).

직업적으로 벤젠에 노출되지 않은 정상인의 소변에서도 페놀이 검출되며, 소변의 비중 1.024로 표준화한 평균농도는 주로 음식을 통한 섭취량과 대사과정의 개인차에 따라 다르지만 9.5 ± 3.6 mg/ℓ이다. 직업적으로 벤젠에 노출되는 경우에는 작업교대 후에 바로 채료한 각 개인의 소변 내 페놀농도를 측정하여 다음과 같은 기준에 따라 노출량을 추정한다.

- (1) 소변에서 페놀농도가 200 mg/ℓ이면 약 25 ppm의 공기 중 벤젠농도에 노출되었음을 나타낸다.
- (2) 소변에서 약 100 mg/ℓ의 페놀이 검출될 때는 공기중의 벤젠 농도 80 mg/m³에 8시간 동안 노출되었음을 나타낸다 {(농도(C) × 시간(T) = 640}
- (3) 소변에서 약 50 mg/ℓ의 페놀이 검출될 때는 공기중의 벤젠농도 32 mg/m³에 8시간동안 노출되었음을 나타낸다(CT=256)
- (4) 소변에서 25 mg/ℓ의 페놀이 검출되는 경우에는 약간의 벤젠에 노출되었음을 나타낸다.
- (5) 소변에서 10 mg/ℓ의 페놀이 검출되는 경우에는 걱정할 만한 농도에 노출된 일이 없음을 나타낸다.

4.2.2. 호기중의 벤젠농도

벤젠 노출량(CT)과 호기중의 벤젠농도 사이에는 직접적인 관련이 있다.

이 방법을 사용하면 폐놀검사법으로 검출할 수 있는 공기중의 벤젠 농도보다 더 낮은 농도에 노출된 것을 알아낼 수 있다. 그러나 폐놀검사법이 호기법보다 실용적 방법이다.

4.2.3. 요중 설페이트의 비

벤젠노출에 대한 생체지표(biomarker)로 소변에서 유기설페이트의 구성비를 검사한다. 이것은 벤젠노출이 증가할수록 설페이트와 포함하는 벤젠대사물이 증가한다는데 근거를 둔 것이다(Hammond와 Herman, 1960). 벤젠노출에 대한 추정치는 소변에서 유기설페이트와 무기설페이트의 비를 비교하여 구할 수 있다. 정상상태에서 무기설페이트의 구성비는 80~95%이다. 70~80%는 벤젠에 노출되었다는 것을 의미한다. 60~70%는 벤젠노출이 위험수준이라는 것을 의미한다. 0~60%는 극도로 위험한 노출상태를 의미한다. 그러나 소변내의 설페이트 농도는 매우 빠르게 변한다. 미미한 독성영향과 관련된 벤젠노출 수준을 확인하는데 사용하기가 어렵다. 또한 소변내 설페이트는 벤젠에 특이적이지 않다.

4.2.4. 요중 카테콜과 히드로퀴논

폐놀 외에도 폐놀의 대사산물을 벤젠노출의 생체지표로 연구되었다(Inoue 등, 1988a). 152명의 화학공장 근로자로부터 수집된 자료에서 호흡영역에서의 벤젠농도와 요중 카테콜과 히드로퀴논 농도와의 관계는 선형상관관계를 보여주었다(벤젠농도가 10 ppm을 초과할 경우). 톨루엔과 동시에 노출될 경우에는 히드로퀴논으로 대사되는 것이 억제되고, 카테콜의 형성에는 미미하게 작용한다(Inoue 등, 1988b). 그러나 히드로퀴논에 비하여 카테콜에서 비노출군과 노출군간에 중첩되는 영역이 더 넓었다.

4.2.5. 요중 뮤코닉산

요중 뮤코닉산은 벤젠의 노출지표로 연구되었다(Ducos 등, 1990, 1992; Inoue 등, 1989; Lee 등 1993; Melikian 등, 1993, 1994). 벤젠에 노출되고 있는 152명의 구두와 페인트 제조공장 근로자들에서 소변내의 뮤코닉산 배설량과 벤젠의 TWA와 선형상관관계를 보고하였다(Inoue 등, 1989). 뮤코닉산을 측정하는 것은 6~7 ppm의 벤젠노출군과 비노출군을 구별할 수 있다. 뮤코닉산은 일반인구집단에서 소변내의 농도가 매우 낮기 때문에 저농도의 벤젠노출에 민감한 방법이다. 그러나 뮤코닉산은 벤젠노출에 대한 집단을 확인하는데 유용한 방법이지만 개별적으로 벤젠노출을 평가하는 데에는 사용할 수 없다고 하였다. 그 이유는 개인의 소변에서 뮤코닉산의 농도 변화가 크기 때문이다. 또한 뮤코닉산은 톨루엔과 동시 노출이 될 경우에 대사되어 배설되는 양이 억제된다. 흡연자와 비흡연 남성에서 뮤코닉산의 평균 배설량에 차이가 있다. 뮤코닉산은 벤젠노출에 대한 생체지표로 사용하고 있지만 소르브산(sorbic acid, 방부제)나 일반적인 음식 보존제에 의해서도 소변 내 뮤코닉산이 배설된다(Ducos 등, 1990).

4.2.6. 기타 생물학적 노출지표

4.2.6.1. 요중 S-phenyl-N-acetyl cystein(PhAC)

요중 벤젠의 대사물로 S-phenyl-N-acetyl cystein(PhAC)(Jongeneelen 등, 1987)이 있다.

4.2.6.2. 요중 S-Phenylmercapturic acid

S-Phenylmercapturic acid(S-PMA)는 벤젠에서 단독으로 유도된 대사물이기 때문에 벤젠노출에 의한 인체 생물학적 노출을 직접 평가할 수 있

으며 최근에는 저농도의 벤젠에 노출된 근로자의 생물학적 모니터링을 위한 높은 특이성과 민감성이 있는 지표로서 측정방법이 발전되어 왔다 (Stommel 등, 1989; Inoue 등, 1989; Sittert 등, 1993). 우리나라와 선진국에서는 벤젠에 의한 백혈병과 발암작용 등으로 인하여 공기중의 허용농도를 1ppm으로 낮추었으므로 이와 관련하여 생물학적 모니터링 지표로서 요중 S-PMA에 관한 측정기법이 개발연구 중에 있다.

국내에서 직업적으로 벤젠에 비노출된 사무원 92명의 요중 S-PMA 농도는 기하평균 $8.9 \mu\text{g/g creatinine}$ ($0.6 \sim 72.3 \mu\text{g/g creatinine}$)이었고, 공기중 벤젠농도 $0.02 \sim 3.95 \text{ ppm}$ 에 노출된 근로자에서 요중 S-PMA의 기하평균은 $37.2 \mu\text{g/g creatinine}$ ($1.9 \sim 442.9 \mu\text{g/g creatinine}$)으로 비노출군보다 4배이상 높았다. 공기중 벤젠농도와 요중 S-PMA의 상관성을 분석한 결과 상관계수는 0.80으로 높은 상관성을 보였다(방신호 등, 1996). 이와 같이 저농도의 벤젠에 노출된 근로자에게 요중 S-PMA 측정은 벤젠노출에 대한 생물학적 모니터링에 있어서 좋은 노출지표가 될 수 있다는 것을 제시하고 있다.

5. 작용기전

벤젠은 주로 증기형태로 흡입되어 폐에서 흡수된다. 흡수량의 약 40~60%가 체내에 남는다. 인체에 미치는 영향은 노출시간, 노출량 등 여러 가지 요소에 따라 다르며 피부나 구강 흡수도 있지만 대부분은 호흡기를 통해 흡수된다. 자원자들에게 벤젠 47~110 ppm에 2~3시간 노출하였을 때 수분 내에 최대 흡수력을 보였으며(5분 이내에 70~80%흡수), 이후 신속히 감소되었다. 특이한 것은 비흡연자 보다 흡연자들에게서 더 잘 흡수되었다. 또한 피부를 통한 흡수량은 투여량의 약 0.05% 정도이며 전 흡수량의 80% 이상이 8시간 이내에 배출되었다. 사람에서 구강을 통한 흡수 예는 없으나 동물실험결과 구강 투여량의 90% 이상이 호흡기와 소변으로 배출되었다.

5.1. 흡수

벤젠이 우리 몸에 들어오는 경로는 호흡기, 피부, 구강이다. 주로 호흡기(30~65%)를 통해서 들어오며 피부와 구강을 통한 흡수는 소수이다. 피부접촉을 통해서 들어올 수 있지만 벤젠을 직접 접촉하는 경우는 거의 없다(0.05%). 통조림 고기나 식수 속에서도 아주 적은 양의 벤젠이 발견되기 때문에 구강을 통해서도 흡수될 수 있다.

5.1.1. 호흡기

호흡기를 통한 벤젠 증기의 흡수는 흡입된 량 중 50%는 체내로 흡수, 나머지는 호기로 다시 배출된다.

랫트와 마우스를 이용한 연구에서 호흡기를 통한 흡수량은 노출농도에 비례하지 않는다. 즉 벤젠의 기중농도가 낮을 때에는 100 ppm(320 mg/m³) 까지는 농도가 낮을수록 흡수하는 량이 크게 증가한다(Sabourin 등, 1987).

15분에서 3시간까지 연속 노출시키면 첫 5분 동안에 흡수속도가 가장 크고 이후에는 일정한 수준에 도달한다. 랫트에서 6시간 동안 기중 노출농도를 10에서 1,000 ppm($32 \sim 3200 \text{ mg/m}^3$)까지 증가시켰을 때 흡입된 벤젠량 가운데 흡수되는 양의 구성비가 33%에서 15%로 감소하였고, 마우스에서는 50%에서 10%로 감소하였다.

남성과 여성에게 $170 \sim 200 \text{ mg/m}^3$ ($52 \sim 62 \text{ ppm}$)의 벤젠에 4시간 노출시켰을 때, 노출 2시간 후에 일정한 수준에 도달하고, 노출기간이 길어짐에 따라 체내에 체류량이 감소하였다(Nomiyama와 Nomiyama, 1974a,b). 벤젠의 체류량³⁾은 흡입량(inhaled dose)의 30%으로 추정되었다(Nomiyama와 Nomiyama, 1974a,b).

5.1.2. 구강

동물실험에서 구강을 통해 주입된 벤젠은 빠른 속도로 소화기 점막을 통해 흡수된다. 토끼에서 구강으로 투여한 벤젠($340 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 체중)의 약 90%이상이 흡수되어 호흡기와 소변으로 배설되었다(Parke와 Williams, 1953). 마우스와 랫트에서는 구강 투여량($0.5 \sim 150 \text{ mg/kg}$ 체중)의 97%이상이 흡수되었다(Sabourin 등, 1987).

사람에서 사고로 벤젠을 구강 흡수한 사례에서 흡수가 빠르게 일어났다. 사람에게 대한 치명적인 구강 투여량은 9 g내지 30 g으로 추정되었다(Sandmeyer, 1981).

5.1.3. 피부

벤젠은 상처난 피부를 통해서도 매우 빠른 속도로 흡수된다. 벤젠이 혼합된 것이거나 흡수를 용이하게 하는 유기용제로 오염되어 있다면 흡수가 더 잘 일어난다. 피부흡수는 벤젠을 쓰는 많은 작업이 수작업으로 이루어

3) 흡수와 제거 사이의 차이

질 경우 문제가 된다(Maibach와 Anjo, 1981). 벤젠의 피부흡수에 관한 불은 털 원숭이, 미니돼지(minipig), 털 없는 마우스를 대상으로 한 실험(Franz, 1984 ; Susten 등, 1985)에서 피부를 통한 벤젠 흡수량은 도포량의 1%미만이었으나 흡수속도는 빨랐다.

흡수량(dose)에 따른 소변으로 최고의 배설은 첫 8시간이었다(Franz, 1984). 사람은 피부에 도포한 양의 평균 0.023%가 흡수되었고, 나머지 벤젠은 곧 휘발되었다(Franz, 1984).

Hanke 등(1961)이 아래팔을 액체 벤젠에 담갔을 때에 시간당 0.4 mg/cm^2 이 흡수되었다. 32 mg/m^3 (10 ppm)의 농도에 성인이 노출되었을 때 호흡기를 통해서 흡수되는 양은 $7.5 \text{ }\mu\text{l/h}$ 이었고, 전신 피부를(2 m^2)을 통한 흡수는 $1.5 \text{ }\mu\text{l/h}$ 이었고(Blank와 McAuliffe, 1985), 사람 피부 100 cm^2 에 5%의 벤젠을 함유한 가솔린을 도포하여 $7.0 \text{ }\mu\text{l/h}$ 가 흡수되었다.

5.2. 대사

벤젠은 어떠한 경로로 침입하더라도 40시간 이내에 소변으로 배설되는 매우 빠른 대사경로를 가진 물질이다. 주요 대사물은 페놀로 황산이나 글루쿠론산과 포함하여 소변으로 배설된다. 그 외의 대사물로는 카테콜(catechol), 퀴놀(quinol), 하이드로퀴논(hydroxyquinone), 탄산가스(CO_2) 및 뮤코닉 산(muconic acid) 등이다. 이들은 대부분 황산 또는 글루쿠론산과 포함하여 소변으로 배설된다.

대사경로는 주로 cytochrome P-450, mixed function oxidase system을 통한다(Johansson과 Ingelman-Sundberg, 1988; Nakajima 등, 1990; Chepiga 등, 1991). 소량은 표적조직인 골수에서도 대사가 이루어진다(Kalf, 1987). 벤젠을 대사하는 cytochrome P-450이 골수에도 있다(Gollmer 등, 1984). 벤젠의 대사는 동물과 사람에서 비슷한 특성을 가지고 있다(Snyder, 1984; Snyder 등, 1987). 투여경로가 대사과정에 현저한 영향을 준다는 근거는 없다. 벤젠대사의 첫단계는 산화반응이고 이 과정에서 벤젠고리에 수

산화물(ring-hydroxylated compounds)을 생성한다(Fig. 1). 수산화물인 페놀, 카테콜, 하이드로퀴논과 1,2,4-트리히드록시-벤젠은 설페이트(ethereal sulfates), 글루쿠로나이드(glucuronides)와 포합(conjugation)반응을 하여 소변으로 배설된다. 글루타티온과 포합(conjugation)하여 소변으로 메르캡산(mercapturic acid)을 배설하는 것은 또 다른 해독경로이다(Fig. 1). 벤젠 고리가 열리는 것은 에폭사이드 또는 디히드로디올(dihydrodiol) 단계에서 이루어지는 것으로 추정된다. 이 과정을 통해 t,t-muconaldehyde (Latrino 등, 1986)를 생산한다. 더 산화되어 세미 알데히드를 거쳐서 t,t-뮤코닉 산으로 된다(Kirley 등, 1989)(Fig. 1 and Fig. 3).

산화반응의 결과는 벤젠옥사이드와 옥세핀(oxepin)사이의 균형을 형성하는 것이다. 비록 옥세핀이 가상의 구조이지만, 에폭사이드 형성에 있어서 가장 강력한 증거는 벤젠을 대사하는 마이크로솜에 에폭사이드 가수분해효소(epoxide hydrolase)를 첨가하면 벤젠 디히드로디올(benzene dihydrodiol)이 축적되는 것으로 증명한 것이다(Tunek 등, 1978). 디히드로디올을 생산하는 다른 중간산물은 없다. 에폭사이드가 중간산물이라는 추가적인 증거는 Hinson 등(1985)에 의해서도 밝혀졌다. 수소를 중수소로 대체한 벤젠을 사용하여 그는 가설로 표시한 산물을 검출하여 에폭사이드가 형성된다고 하였다. 그리고 싸이클로헥사디엔온(cyclohexadienone)이 주요 중간산물이라고 하였다. 한편 Johansson과 Ingelman-Sundberg(1988)는 벤젠대사의 첫 번째 단계가 토끼의 간에서 cytochrome P-450 LM2에 의해서 생성된 히드록시 라디칼에 의해서 촉매된다고 하였다.

페놀은 에폭사이드의 효소재배치 없이 자동적으로 일어난다. 히드로 퀴논과 카테콜은 페놀의 수산화반응에 의해서 생성된다(Sawahata와 Neal, 1983; Gilmour 등, 1986). 카테콜은 벤젠 디하이드로디올을 생성하기 위해 산화벤젠의 수화작용(hydration)으로 시작되는 연속적인 반응에 의해서 생성된다. 탈수소효소(dehydrogenase)에 의해서 디히드로디올의 산화반응이 뒤따른다(Jerina와 Daly, 1974; Bentley 등, 1976; Vogel 등, 1980). 페놀, 히드로퀴논, 카테콜 그리고 이들의 수산화된 산물, 1,2,4-트리히드록시-벤젠

은 설페이트나 글루쿠론산과 포함작용을 하지 않는다(Parke와 Williams, 1953). Low 등(1991)은 벤젠을 투여한 후에 페닐설페이트(벤젠의 대사물)를 여러 조직에서 발견하였다. 그런데 주요 표적장기인 Zymbal gland에서는 발견되지 않았다. 이들은 페닐설페이트(phenylsulfate)가 선(gland)안의 이송체계(transport system)에 의해서 제거되고, 페놀로 수산화 된다고 하였다. 이것은 반응성 있는 중간산물로 더 대사되어 Zymbal gland에서 발암작용을 한다.

Parke와 Williams(1953)는 페닐메르캡투릭 산(phenyl mercapturic acid)이 벤젠 대사물이라고 하였다. 이것은 Jerina 등(1968)이 다시 확인하였고, 또한 랫트 간의 세포질과 벤젠 산화물과 함께 글루타티온을 배양하여 S-phenylglutathione이라는 대사물을 확인하였다. Norpoth(1988)는 이러한 결과를 이용하여 사람의 소변에서 벤젠노출의 지표로 페닐메르캡투릭 산을 측정하는 법을 개발하였다. Stommel 등(1989)은 페닐메르캡투릭 산이 랫트와 사람에서 흡입량을 1600 mg/m^3 (500 ppm)까지 증가하는 것에 비례하여 증가한다고 하였다.

Lunte과 Kissinger (1983)은 히드로퀴논의 산화반응 산물인 파라 벤조퀴논(p-benzoquinone)이 글루타티온과 효소의 작용없이 포함반응을 하는 것을 제시하였다. Low 등(1989)은 1,2,3 or 4 글루타티온이 파라벤조퀴논과 결합한다고 하였다.

Nerland와 Pierce(1990)는 랫트에서 벤젠대사물로 N-acetyl-S-(2,5-dihydroxyphenyl)-l-cysteine이 생성된다고 하였다. 이렇게 벤젠의 대사물인 메르캡투릭 산(mercapturic acid)의 종류가 확장되었다.

이상에서 제시된 벤젠의 대사과정은 Fig 1, 2, 3에 제시하였다.

Fig. 1. Intermediary metabolism of benzene.

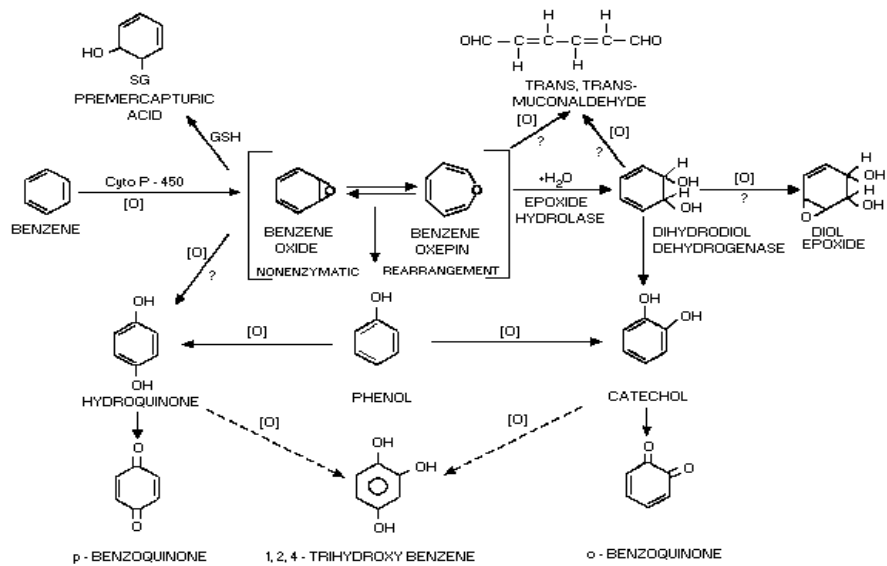
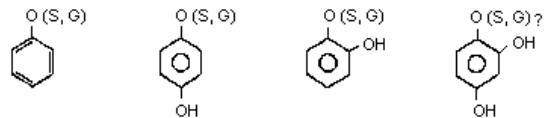
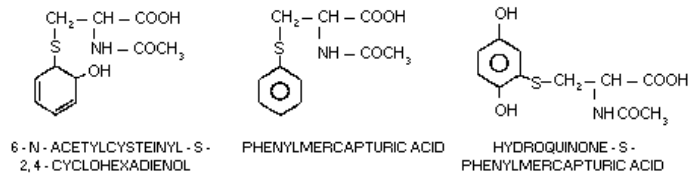


Fig. 2. Urinary metabolites of benzene.

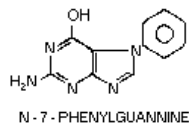
Glucuronide and Sulfate Conjugates



Mercapturic Acids



DNA - based Adducts(s)



Ring - Opened Metabolites (s)

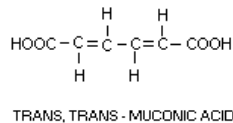
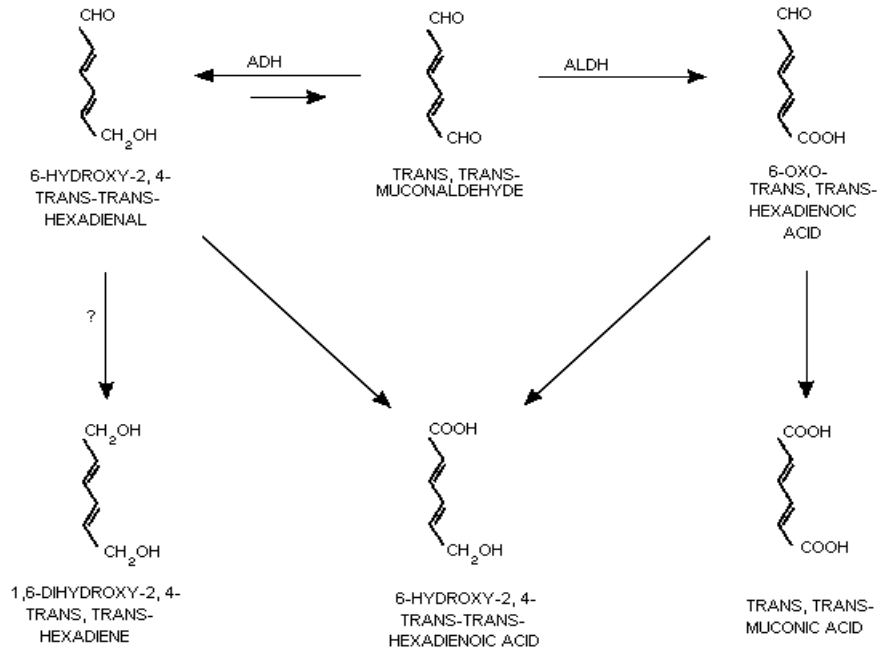


Fig. 3. Intermediary metabolism of muconaldehyde.



메르캅티릭 산의 형성과 설페이트 및 글루타티온과의 포합작용은 신장을 통한 벤젠 대사물의 배설과 해독과정이다(Henderson 등, 1989). 그 외의 다른 경로는 잠재적인 독성 대사물을 생성한다.

랫트와 마우스에서 에폭사이드를 거쳐서 독성 대사물을 형성하는 것은 포화과정(saturable process)으로 대사와 독성이 선형관계가 아니다. 즉 이는 독성 대사물이 일단 포화수준에 다다르면 이러한 경로를 통한 대사는 감소한다. 반면에 해독경로는 낮은 친화성 고용량 경로이다(Henderson 등, 1989; Medinsky 등, 1989a). 마우스는 벤젠을 랫트보다 빨리 대사하고 독성 대사산물로 더 많이 전환시킨다(Henderson et al., 1989). 이 때문에 랫트에서는 대사과정이 주로 해독(페닐결합과 페닐 메르캅티릭산 형성)과정으로 여겨지는 반면에 마우스에서 대사는 독성경로를 의미한다(예를 들어

벤조퀴논과 뮤콘알데히드 형성)(Medinsky 등, 1989a).

벤젠대사에 대한 모델시뮬레이션과 랫트와 마우스의 다양한 투여량 후에 생성된 대사물의 양상에서 낮은 노출농도에서는 히드로퀴논과 뮤코닉산 대사물이 우세하다(Medinsky 등, 1989b,c). 반면에 높은 노출농도에서는 해독경로가 우세하다. 이 시뮬레이션에서 저농도의 벤젠노출에 대해서는 랫트보다 마우스가 더 잘 대사하고, 체중 당 50 mg/kg이상의 벤젠 투여량에서는 랫트가 더 잘 대사한다. 구강이나 흡입 노출 후에 마우스는 히드로퀴논과 뮤코닉산 등의 독성 대사물을 더 잘 형성한다(Medinsky 등, 1989b). Witz 등(1990)에 의하면 동일한 양의 벤젠을 DBA/ZN 마우스(벤젠의 혈액 독성에 민감한 종)와 덜 민감한 C57BL/6종에 노출시킨 후에 전자에서 뮤코닉산을 더 많이 배설하였다.

5.2.1. 조직성분과의 반응

벤젠 대사물(히드로퀴논과 카테콜)은 마우스의 간과 골수의 단백질과 비가역적으로 결합한다(Snyder 등, 1978a). 벤젠 대사물은 마우스 혈액(Sun 등, 1990), 간과 골수 및 지라(Longacre 등, 1981a,b)의 단백질과 결합한다. 투여량과 투여 빈도에 따라 공유결합(covalent binding)이 증가하였다. 벤젠 대사물과 단백질과의 공유결합은 마이크로솜 효소에 의해서 매개된다(Tunek 등, 1978).

산화벤젠(benzene oxide)이 단백질과 결합하여 부가체(adducts)를 생성하는 것으로 벤젠에 노출된 랫트의 헤모글로빈에서 페닐시스테인 부가체가 발견되었다(Bechtold 등, 1992).

Lutz(1979)는 공유결합지수(CBI)를 이용하여 DNA와 공유결합하는 화학물질의 크기를 정량화 하였다. 공유결합지수가 클수록 화학물질이 발암성일 가능성이 있다는 것을 의미한다. 간장 세포핵의 DNA와 결합한 것을 근거로 벤젠에 대하여 공유결합지수를 계산한 값은 1.7이었다(aflatoxin B1, > 1000; 2-acetyl-aminifluorene, 100내지 수백; polycyclic aromatic

hydrocarbons, 10내지 30). 골수에 대한 공유결합지수는 아직 없다. 그러나 Snyder 등 (1978a)은 간과 골수의 건조중량에 대한 벤젠 잔기(benzene residues)의 공유결합을 비교하여 간 단백질과 결합하는 공유결합 잔기는 500에서 800 nmoles/g이고, 골수에 결합하는 것은 18에서 96 nmoles/g으로 대사하는 장기(예 간)에서보다 표적장기(예 골수)에서 공유결합이 더 적었다.

DNA와 벤젠 대사물과의 공유결합은 벤젠으로부터 유도되는 DNA 부가체에 대한 여러 가지 구조에 대한 가설을 제공하였다. 토끼의 골수 미토콘드리아(mitochondria)는 3H-deoxyguanosine triphosphate와 벤젠 대사물로부터 생선되는 DNA 부가체를 평가하기 위하여 함께 배양하여(Snyder 등, 1978), 최소한 7개의 deoxyguanosine adducts와 하나의 deoxyadenine adduct를 검출하였다. 공유결합한 N-7-phenyl-guanine 부가체는 복강으로 체중당 330 ~ 400 mg benzene/kg을 투여한 랫트의 소변에서 분리하였다(Norpoth 등, 1988). Jowa 등(1990)은 p-benzoquinone과 deoxyguanosine간의 부가체로 (3'OH)benztheno(1, N2)deoxyguanosine의 생성에 대한 가설을 제시하였다. p-benzoquinone과 deoxyadenosine-3'-phosphate와 형성된 부가체의 구조는 3'-hydroxy-1, N6-benztheno-2'-deoxyadenosine-3'-phosphate으로 제시되었다(Pongracz과 Bodell, 1991). 실험관에서는 ³²P-post labelling기법을 이용하여 Zymbal gland의 세포에서 그들을 검출하였으나, Reddy 등(1990)은 랫트 생체 내에서 벤젠 대사물에 의한 DNA 부가체를 검출할 수 없었다.

5.3. 분포와 축적

흡수된 벤젠은 지방이 풍부한 피하조직과 골수에 고농도로 축적되어 오래 잔존할 수 있기 때문에 혈중 농도보다 20배나 더 높은 농도를 유지하기도 한다.

5.3.1. 호흡기

동물실험에서 흡입된 벤젠은 지방과 지방조직에 친화적으로 저장되어 여러 신체부위에 분포한다. 랫트에서 평형상태(steady state)의 벤젠농도는 $1,600 \text{ mg/m}^3$ (500 ppm)의 농도에 6시간 동안 노출시켰을 때 도달하였다. 혈액에는 11.5 mg/kg , 골수에는 37.7 mg/kg , 지방에는 164.0 mg/kg 이 분포하였다(Rickert 등, 1979). 벤젠은 콩팥, 허파, 뇌와 지라 등에서도 발견되었다. 벤젠 대사물인 페놀, 카테콜, 히드로퀴논의 농도는 혈액보다는 골수에서 더 높은 농도로 분포하였다. 페놀은 카테콜이나 히드로퀴논 보다 더 빨리 배설되었다. Ghantous와 Danielsson(1986)에 의하면 임신한 마우스를 10분 동안 6400 mg/m^3 (2000 ppm)에 노출시켰을 때, 벤젠과 그 대사물이 뇌와 지방조직과 같이 지방이 풍부한 조직뿐만 아니라 간과 콩팥과 같은 관류조직에도 분포하였다. 또한 벤젠은 노출직후 태반과 태아에서 검출되었다.

사람에서 벤젠은 동물과 같이 지방이 풍부한 여러 기관에 최고의 농도로 분포한다. 한 젊은 사람의 부검을 통한 연구에서 혈액에 20 mg/l , 뇌에 390 mg/kg , 간에 16 mg/kg , 복부지방에 22 mg/kg 이 분포하였다(Winek과 Collom, 1971). 벤젠은 인간의 태반을 통과할 수 있어서 모체와 동일하거나 더 많은 양이 제대혈액에서 검출되었다(Dowty 등, 1976).

5.3.2. 구강과 피부

Low 등(1989)은 Sprague-Dawley 랫트에 구강을 통해서 벤젠을 체중당 0.15, 1.5, 15, 150, 500 mg/kg 을 각각 투여하여, 가장 작은 투여량에서 투여 1시간 후에 간과 콩팥에서 최고 높았고, 다음으로 혈액에서 중간 정도의 농도를 보였으며, Zymbal gland, 코공동, 젖샘에서 가장 낮은 분포를 보였다. 투여량을 15 mg/kg 이상으로 하였을 때 젖샘과 골수에서 다른 조직에서 분포하는 것보다 더 많이 증가하였다. 이 연구에서 벤젠분포와 그 대

사물의 분포차이를 확인하기는 어렵다. 벤젠을 수컷 랫트의 피부에 0.004 mg/cm²으로 도포하고 48시간 후에 가장 높은 구성비로 분포한 것은 콩팥(0.026%)이었고, 다음이 간(0.013%) 그리고 도포한 피부(0.11%)순 이었다 (Skowronski 등, 1988).

사람에서 피부와 구강을 통한 벤젠 노출 후의 분포에 대한 이용할 만한 보고가 없다.

5.3.3. 체류와 변환

벤젠의 평형상태(steady state)농도는 수컷 랫트에 6시간 동안 호흡기를 통하여 1600 mg/m³ (500 ppm) 농도에 노출시켰을 때 혈액에서는 4시간 내에, 지방에서는 6시간 그리고 골수에서는 2시간 내에 이루어졌다. 노출이 끝난 후에 벤젠의 약 70%는 그대로 호기를 통해서 배설되었고 약 30%는 15시간 내에 수용성의 대사물로 소변을 통해 배설되었다. 반감기는 1.6시간 인 지방조직을 제외하고 0.4 ~ 0.8시간이었다.

호기에서 벤젠 자체로 제거되는 것은 두 단계를 거친다. 첫 단계는 반감기가 0.7시간의 빠른 배설 단계이고, 두 번째 단계는 반감기가 13.1시간 이다. 페놀, 카테콜과 히드로퀴논은 노출이 끝난 후에 혈액과 골수에서 검출되었다. 페놀농도는 9시간의 관찰기간동안에 빠른 속도도 감소하였다. 반면에 혈액과 골수에서 카테콜과 히드로퀴논 농도는 이기간 동안에 일정한 농도를 유지하였다(Rickert 등, 1979).

랫트와 마우스에서 벤젠을 복강 내 주입, 구강투여 또는 흡입 후에 95%이상이 40시간 내에 배설되었다(Sabourin 등, 1987; Henderson 등, 1989). 대사물의 약 90%는 소변으로 배설되었다.

5.4. 배설

벤젠은 주로 호흡기로 흡수되어 흡입량의 50% 정도는 대사 되지 않고

호기로 배출되나 나머지는 간에서 대사되어 주로 소변을 통해서 페놀 형태로 배설된다. 소변으로 배설되는 평균 페놀량은 흡수된 벤젠량의 약 30%에 해당한다.

8시간 동안 노출된 양의 12%는 호기로 배출된다. 흡수된 벤젠의 1/3은 페놀 및 디히드로페놀로 대사되고 설페이트나 글루타티온과 포함하여 소변으로 배설되고 나머지는 조직에서 더욱 분해되거나 탄산가스로 되어 배출된다.

5.4.1. 호흡기

동물실험에서 호기는 대사 되지 않은 벤젠의 주요 배설경로이다. 반면에 소변은 대사된 벤젠의 주요 배설경로이다. 사람에서 폐를 통한 배설량은 흡수된 벤젠의 약 17%이었고, 남녀의 배설경로는 $166 \sim 198 \text{ mg/m}^3$ ($52 \sim 62 \text{ ppm}$)의 농도에 4시간 동안 남자와 여자에게 노출시켰을 때 동일하였다(Nomiyama와 Nomiyama, 1974a,b).

랫트와 마우스에 $32 \sim 3200 \text{ mg/m}^3$ ($10 \sim 1000 \text{ ppm}$)에 흡입 노출 후에 주요 배설경로는 흡입된 농도에 의존하였다(Sabourin 등, 1987).

랫트에서 대변을 통한 배설은 3.5% 미만이었고 마우스(mouse)에서는 9%미만이었다. 높은 농도에서 대사물이 소변을 통한 총배설량은 랫트보다 마우스에서 5~37% 더 높았다.

5.4.2. 구강

Parke와 Williams(1953)에 의하면 동위원소로 표시한 벤젠을 토끼의 구강으로 투여(약 340 mg/kg 체중)하였을 때, 대사 되지 않은 벤젠의 43%가 호기를 통해서 배설되었다. 투여량(dose)의 33%가 포함된 페놀형태로 소변으로 배설되었다. 다른 페놀들은 히드로퀴논(4.8%), 카테콜(2.2%), 1,2,4-트리히드록시벤젠(0.3%)이었다. 묜코닉산은 약 1.3%, 페닐메르캅티릭산은

0.5%, 동위원소로 표시된 벤젠의 5~10%는 조직에 남아있거나 대변으로 배설되었다. 구강을 통하여 랫트와 마우스에 다양한 양(0.5~300 mg/kg 체중)을 투여하였을 때, 벤젠과 대사물의 소변을 통한 배설은 두 종에서 투여량이 15 mg/kg에 이를 때까지는 투여량의 80%가 배설되었다. 이 이상의 투여량에서는 호기를 통해서 배설되는 벤젠의 양이 증가하였다. 50 mg/kg의 투여량까지는 두 종에서 대사되지 않은 벤젠의 동일한 양이 배설되었다. 투여량이 15~50 mg/kg에서 설치동물(rodents)의 대사역량이 포화되었다. 랫트에서는 벤젠 투여량 150 mg/kg의 50%가 호기로 배설되었고, 마우스에서는 69%가 호기로 제거되었다(Sabourin 등, 1987).

사람에서 구강으로 투여한 후 벤젠의 배설에 관한 연구는 아직까지 없었다.

5.4.3. 피부

동위원소로 표시된 벤젠을 원숭이와 미니돼지(minipigs)의 피부에 도포하였을 때($0.0026 \sim 0.0036 \text{ mg/cm}^2$), 2~4일 동안 매 5시간마다 소변으로 배설량을 측정하였을 때, 배설속도는 처음 10시간 동안에 가장 빨랐고, 동위원소로 표시된 벤젠의 총 배설은 미니돼지(0.03~0.05%, 평균 0.04%)에서 보다 원숭이(0.03~0.14%, 평균 0.06%)에서 빨랐다(Franz, 1984).

Skowronski 등(1988)이 피부로부터 휘발을 방지하기 위하여 유리캡을 사용하고, 수컷 랫트에 벤젠을 도포(0.004 mg/cm^2)하였을 때, 48시간 후에 초기 투여량의 86.2%가 소변으로 배설되었고, 12.8%가 호기를 통해서 배설되었다. 폐놀은 소변으로 배설되는 주요 대사산물이었고 0~12 시간 동안의 소변에서 투여량의 37.7%가 검출되었다. 그리고 적은 양의 히드로퀴논, 카테콜, 벤젠트리올이 검출되었다.

Franz (1984)는 4명의 남자에게 0.0024 mg/cm^2 을 피부에 도포하였을 때, 도포한 벤젠의 평균 0.023%(범위 0.006~0.054%)가 36시간 동안에 소변으로 배설되었다. 배설의 80%이상이 도포 후 8시간에 일어났다.

6. 독성영향

6.1. 시험관 실험(유전독성연구)

벤젠은 시험관과 생체에서 모두 염색체이상유발(clastogenesis)와 자매 염색분체교환(sister-chromatid exchange, SCE) 및 미소핵(micronucleus)을 유발한다(Dean, 1985). 벤젠은 세포분열에서 이배수체(anuploidy)를 유발하고 이것은 유사분열에서 튜불린 조립(tubulin assembly)을 억제하여 일어나는 것으로 추정된다. 그러나 벤젠의 유전독성 실험에서 항상 일관되게 점 돌연변이(point mutation)를 유발하지는 않았다.

6.1.1. 점 돌연변이

*Salmonella typhimurium*의 유전자 돌연변이 실험에서 벤젠을 마이크로솜 효소로 처리한 것과 하지 않은 것으로 실시한 plate-incorporation assay에서 돌연변이 형성이 일관되게 나타나지 않았다(Lebowitz 등, 1979; Bartsch 등, 1980; Nestmann 등, 1980; Shimizu 등, 1983). McCarroll 등 (1980)은 *S. typhimurium* 주 TA100에서 복귀 돌연변이체(revertants)의 수가 증가하는 것을 간 마이크로솜 효소로 활성처리한 microsuspension assay를 이용하여 입증한 것이 유일하다.

벤젠노출은 DNA 수복능이 결핍된 *Escherichia coli* 주 WP100(*uvrA*⁻, *recA*⁻)의 증식을 억제하였으나 수복능을 가지고 있는 주에서는 증식 억제가 없었다(McCarroll, 1981). 증식 억제는 수복능이 결핍된 *Bacillus subtilis* 주 M45에서도 관찰되었다(McCarroll, 1981). 그러나 *E. coli* PolA assay에서 돌연변이 활성이 없다는 것이 고려되었다. DNA polymerase 활성도는 핵산에 벤젠 유도 손상복구에 중요하지 않다는 것을 제시한다(Rozenkaranz와 Leifer, 1980). 벤젠은 *Saccharomyces cerevisiae*의 유전자

역전과 유사분열 교차시험에서 결과가 음성이었다(Parry, 1985). 그러나 *S.cerevisiae* 주 D61-M과 D6에 대한 돌연변이가 고려되었다.

벤젠을 *Drosophila melanogaster*에 전체 식이량의 2.5%까지 먹었을 때 유전적 표지자로서 눈의 색소 변화를 보았을 때 반응이 나타나지 않았다(Nylander 등, 1978). 기중에서 *Drosophila*에 27,000 ppm 벤젠을 60분 동안 노출시켰을 때 돌연변이나 전좌(translocation)의 증가가 현저하지 않았다. 이 농도의 노출에서는 20%만이 생존하였다. 교차형 염색체(crossover)는 전감수분열(premeiotic) 단계에서 유의하게 증가하였다. 특히 정원세포(spermatogonia)에서 그러하였다. 그러나 벤젠이 단계 특이적인 화학물질이라는 제안에 따라서 감수분열기에서 교차형 염색체는 관찰되지 않았다(Kale과 Baum, 1983). 벤젠은 *Drosophila* wing morphology assay에서 고농도에서 오히려 낮은 유전적 활성을 나타냈고, 같은 종의 eye spot assay 결과는 음성이었다(Vogel, 1985). *Drosophila* eye-spot assay를 사용한 결과는 음성이거나(Fujikawa 등, 1985) 결론이 나지 않았다(Vogel, 1985). 메뚜기 배아에서 벤젠노출은 유사분열 억제와 관련이 있다(Lyang등, 1983).

벤젠에 대하여 다양한 세포주와 유전적 표지자를 사용한 12개 실험실 간의 협동연구가 이루어졌다(Garner, 1985). 인간 림프모구(lymphoblast)와 Chinese hamster V79를 이용한 연구를 제외하고, 벤젠에 의한 점 돌연변이는 다른 협력 실험실에서 확인되지 않았다. 따라서 배양된 포유류 세포에서 점 돌연변이와 벤젠노출사이의 관계는 현재까지 발표된 연구에서 결론을 내릴 수 없었다(Garner, 1985).

6.1.2. 염색체 변이

벤젠으로 처리하여 배양한 포유류 세포주에서 염색체의 구조변화와 이배수체를 일으킨다. S9 활성을 시켰거나 그렇지 않거나 간에 벤젠을 9내지 88 ug/ml으로 3시간 동안 배양한 인간 림프구에서 염색체 변이가 일어났다(Howard 등, 1985). 변이는 1100 ug/ml 벤젠에 노출시킨 Chinese

hamster의 폐섬유아세포에서도 일어났고, Chinese hamster 난소 세포에 100 ug/ml의 벤젠을 S9 활성 처리하고 노출시킨 경우에도 일어났다. 이배수체는 Chinese hamster 일차 간세포에 벤젠 62.5 ug/ml로 처리한 경우에도 보고되었다(Danford, 1985).

벤젠은 배양한 인간 림프구의 염색체 변이는 외부에서 대사활성화를 시키지 않았을 때에는 유도되지 않았다. 그러나 벤젠 대사물도 추가 활성화를 시키지 않았을 때 자매염색분체교환이 일어나지 않았다. 카테콜과 히드로퀴논은 benzo(semi)quinone으로 대사 되고, 이것이 궁극적으로 유전독성 인자로 작용하는 것으로 추정된다(Morimoto, 1980). 글루타티온은 벤젠 유도 SCE를 억제하고 벤젠 대사물의 글루타티온 포함작용은 DNA손상을 방지한다(Morimoto, 1983). 벤젠 대사물은 세포주기 방호(cell cycle transverse)를 억제하고 유사분열 지수(mitotic index)를 감소시킨다. 그리고 배양 인간 T림프구에서 SCE의 빈도를 증가시킨다. SCE유도에 대한 벤젠 대사물의 상대적 잠재력은 카테콜>1,4-벤조퀴논>히드로퀴논> 1,2,4-벤젠트리올>페놀>벤젠 순이다(Erexson 등, 1985).

6.1.3. DNA 손상

벤젠은 배양한 일차 랫트 간세포에서 비계획된 DNA 합성(unscheduled DNA synthesis)에 대한 시험에서 유전독성을 확인하지 못하였다. 벤젠은 대사활성화에 상관없이 HeLa 세포에서 일관되게 유전독성이 없었다. 유일하게 Glauert 등(1985)은 배양한 일차 랫트 간세포에서 벤젠노출과 관련성이 있는 비계획된 DNA 합성이 증가하는 것을 보고하였다.

DNA 손상에 대한 시험관연구에서 마우스 L5178YS 림프종 세포가 1.0 mmol 벤젠, 페놀, 카테콜 또는 0.1 mmol 히드로퀴논 노출 후에 단일줄기결손(single strand breaks)을 확인하지 못하였다. 그러나 양의존성으로 DNA손상이 증가하는 것이 파라-벤조퀴논이나 1,2,4-벤젠트리올을 처리한 후에 관찰되었다(Pellack-Walker과 Blumer, 1983). 6 μ mol의 파라-벤조퀴

논에 노출 3분 후에 70% 단일 줄기 DNA 결손이 일어났다. 같은 손상이 60분 내에 벤젠트리올에 의해서 일어났다(Pellack-Walker과 Blumer, 1983).

6.1.4. 악성종양으로 변환

형태학적으로 변환된 클론을 표지자로 사용하였을 때 벤젠은 Syrian hamster 배아세포에서 돌연변이성이 고려되었으나 배양된 Balb/C 3T3 마우스 섬유아세포, Simian 아데노 바이러스로 형질변환된 Syrian hamster 배아세포, Chinese hamster 난소세포에서는 돌연변이성이 고려되지 않았다(McGreger와 Ashby, 1985). 벤젠, 히드로퀴논, 파라 벤조퀴논은 배양된 Swiss 마우스 지라 림프구에서 유전자 발현을 변형시켰고, 히드로퀴논과 파라벤조퀴논 10내지 20 μmol 은 리보핵산합성을 50%억제하였다(Post 등, 1985). 5 μmol 의 파라 벤조퀴논에 의해 T세포 증식억제와 인터루킨-2(T세포 성장 인자)의 생산감소는 벤젠유도 재생불량빈혈에 대한 설명근거로 제시되었다(Post 등, 1985).

6.2. 동물실험

6.2.1. 치사량과 급성

동물실험에서 고농도에 급성으로 폭로시키면 사망한다. 랫트에 대한 LC_{50} 를 위한 실험결과, 13,700 ppm에서 4시간 노출시키는 것으로 산출되었다. 4시간 동안에 16,000 ppm에 노출된 랫트 6마리 중에 4마리가 사망하였다. CD-1마우스를 4,862 ppm에 하루에 5시간씩 5일간 노출시켰을 때 사망한 경우는 없었다.

토끼에 45,000 ppm의 벤젠에 약 30분 동안 노출시켰을 때 즉시 혼수상태에 빠지고 노출된 모든 토끼들이 곧 죽었다. 암에 관한 연구를 위해서

200이나 300 ppm에 중 장기간 노출시킨 경우에도 마우스와 랫트는 조기사망 하였다. 302 ppm의 벤젠에 26주간 노출시킨 마우스는 약 50%가 죽었다. 300 ppm에 16주 동안 노출시킨 CBA/Ca 마우스는 97%가 죽었다.

고양이와 원숭이에 고농도의 벤젠을 급성으로 노출시킨 후에 심전도 검사에서 기외수축(extra systoles)과 심실세동 전 단계의 심실빈맥이 나타냈다. 부신과 위성 신경절을 제거한 후에 기외수축과 빈맥이 나타나지 않았다. 그러나 이 연구에서 벤젠 노출농도에 대한 자료를 이용할 수 없었다(Nahum과 Hoff, 1934). 랫트에 3,526 ~ 8,224 ppm의 벤젠을 노출시킨 후에 15분 동안 기외 심실박동(ectopic ventricular beats)이 나타났다(Magos 등, 1990).

CFY 랫트(20/군)를 순수한 공기, 125 ppm과 400 ppm의 벤젠, 265 ppm의 톨루엔에 각각 매일 24시간씩 임신 7일부터 14일 까지 노출시킨 후 임신 21일 쯤에 125 ppm의 벤젠에 노출된 군에서 비교군에 비하여 4.67%간이 커져 있는 것을 발견하였다. 동물실험에서 벤젠 흡입노출에 의한 간 조직의 변화는 보고되지 않았다.

6.2.2. 유전독성

벤젠은 동물과 사람에서 염색체 변이를 일으킨다.

6.2.2.1. 염색체 변이

Tice 등(1981)은 28내지 3000 ppm의 벤젠을 4시간 동안 흡입시킨 후에 DBA/2 마우스 골수 림프구에서 농도의존성이 있었고, 28 ppm에서 SCE가 증가하였다. 이러한 반응은 DBA/2마우스가 C57BL/6마우스에 비하여 민감한 것으로 보아 종의존성이 있었고, 어린 DBA/2 마우스(3개월)가 늙은 동종의 마우스(10개월)에 비하여 민감하였고, 수컷 마우스가 암컷 마우스보다 민감하였다. DBA/2마우스에 복강 내로 주입한 후에 SCE가 선형 양의존성

이 있었다.

사전에 대사성 효소 유도제(phenobarbital, SKF-525A, Arochlor 1254)로 처리한 암수 CD-1 마우스에서 벤젠 노출 후에 염색체 이상유발효과에 대한 보호가 일어나지 않았다. 그러나 3-methyl-cholanthrene으로 사전 처리하였을 경우에 벤젠의 골수염색체이상유발(myeloclastogenicity)의 효력이 나타났다(Gad-El-Karim 등, 1984). 수컷 마우스는 암컷 마우스 보다 더 민감하였고, 염색체 손상은 복강 내 주입보다 구강주입 후에 더 많았다(Gad-El-Karim 등, 1984). 염색체 변이는 100, 1000ppm의 벤젠을 흡입한 후에 Wistar 랫트에서 일어났다(Style 등, 1984).

6.2.2.2. DNA 손상

C57BL/6 마우스에 10, 25, 100, 400 ppm을 하루에 6시간씩 9일간 흡입시킨 후에 농도의존성으로 마우스 순환 미소핵(MN)이 증가하였다(Tice 등, 1984). 위와 같은 프로토콜로 C57BL/6마우스에 16주 동안 300 ppm을 흡입시킨 후에 미소핵은 초기에는 증가하다가 시간이 지남에 따라 감소하였다(Luke 등, 1985). 벤젠을 구강으로 투여한 B6C3F1 마우스의 말초혈액에서 양의존성으로 순환 적혈구 미소핵이 증가하였다. 유의한 증가가 120 일 동안 하루에 체중 1kg당 25 mg을 투여한 수컷 마우스에서 관찰되었다(Choy 등, 1985).

수컷 DBA/2 마우스에 벤젠을 0, 10, 100, 1000 ppm을 흡입하였을 때나 수컷 Sprague-Dawley 랫트에 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 ppm의 벤젠을 6시간 동안 노출시켰을 때 유의한 농도의존성으로 10 ppm이상 노출한 마우스에서 SCE와 미소핵이 증가하였고, SCE와 미소핵이 3 ppm이상과 1 ppm을 흡입한 랫트에서 각각 관찰되었다. 이들 자료는 유전독성을 유도한 가장 낮은 농도이다. 체중 1 kg당 1,760 mg을 구강이나 비경구적으로 투여한 후에 ICR 마우스 골수에서 단일 줄기 DNA 결손이 없었다는 근거에서 Lee와 Gamer(1991)는 실제적인 작업 관련 또는 사고에 의한 벤젠 노출이

DNA 줄기의 결손을 일으키지 않는다고 하였다.

6.2.3. 아만성 영향

Sprague-Dawley 랫트와 CD-1 마우스에 1일 6시간, 매주 5일씩 13주간 1, 10, 30, 300 ppm의 벤젠노출 후에 300 ppm이상에서 두 종 모두에서 병리학적인변화가 일어났다(Ward 등, 1985). 마우스에서 혈구용적치, 혈색소, 적혈구/백혈구수, 혈소판수, 골수성대 적혈구형의 비가 감소하였다. 랫트에서 림프구가 감소하고 상대적으로 중성구가 증가하였다. 300 ppm이하의 농도에서 고환과 난소의 조직학적 변화가 일어났다. 300 ppm을 흡입한 마우스의 흉선, 골수, 림프절, 비장, 난소, 고환에서 병변이 관찰되었다. 이러한 변화는 암컷보다는 수컷에서 더 현저하였다. 랫트에서는 300ppm에서 대퇴골 골두의 세포질(cellularity)이 다소 감소하였다(Ward 등, 1985).

벤젠의 표적세포를 확인하기 위한 연구에서 마우스의 분화다능 줄기세포(pluripotent stem cells), 지라의 클론 형성 세포단위(colony forming cell units in the spleen), 과립구와 탐식세포의 전구세포에 손상을 주었다(Uyeki 등, 1977; Gill등, 1980; Green 등, 1981). 설치류에서 혈구생성의 억제제는 103 ppm에 5일간 노출시켰을 때 일어났다(Rusch 등, 1977). Cronkite 등(1985)과 Cronkite(1986)는 CBA/CA 마우스에 하루에 6시간 씩 주당 5일간 2, 4, 8, 16주 동안 10, 25, 100, 300, 400 ppm의 벤젠에 노출시켜서, 100 ppm 이상에 2주간 노출시켰을 때 골수의 세포질이 감소하였다. C57BL/6J 마우스에 300 ppm의 벤젠을 1일 6시간, 주 5일씩 115일 간 노출시켰을 때 골수와 지라의 B-림프구가 감소하였고, 가슴샘(thymus)과 지라의 T-림프구가 감소하였다(Rozen과 Snyder, 1984). BALB/C 마우스를 50 또는 200 ppm의 벤젠에 하루에 6시간씩 7일 또는 14일간 노출시켰을 때, 혈액과 비장에서 T와 B-림프구가 감소하였다(Aoyama, 1986). B-림프구는 양반응 관계를 보였고 T-림프구보다 더 감소하였다. 수컷 C57BL 마우스에 10 ppm씩 하루에 6시간씩 6일 동안 노출시켰을 때, B-림프구에서 클론 형성

단위(colony forming units in B lymphocytes)가 억제되었다. 비슷한 농도에서 T-림프구의 배아형성이 억제되었다(Rozen, 1984).

Snyder 등(1978a, 1984)은 Sprague-Dawley 랫트에 0, 100, 300 ppm의 벤젠을 일주일에 5일씩 하루 6시간씩 투여하여 폐에 대한 영향을 관찰하지 못하였다. AKR/J 나 C57BL/65 마우스에 300 ppm의 벤젠을 투여하여 조직학적으로도 허파조직에 이상을 발견하지 못하였다(Snyder 등, 1978a, 1980)

수컷 Charles River CD 랫트에 0, 1, 10, 30, 300 ppm에 하루에 6시간 동안 10주간 벤젠에 노출시켰을 때 10 ppm이상에서 3주부터 눈물이 흘렀다(Shell, 1980).

13주간 300 ppm의 벤젠에 노출시킨 Sprague-Dawley 랫트와 CD-1 마우스에서 현저한 체중변화가 없었다. 300 ppm의 벤젠에 하루 6시간씩 주 5일간 2주 동안 노출시킨 DBA/2마우스에서 15%의 체중감소가 관찰되었다(Chertkov 등, 1992).

6.2.4. 만성 영향 및 발암성

40마리의 CD-1마우스를 하루에 6시간 씩, 주당 5일간 일생동안 100 또는 300 ppm의 벤젠에 노출시켰을 때, 고농도에 노출시킨 2마리의 마우스에서 골수성 백혈병이 발생하였다. 100 ppm에 노출시킨 군에서는 백혈병이 발생하지 않았다(Snyder 등, 1978). Snyder 등(1980)은 40 C57BL 마우스에 300 ppm의 벤젠에 1일 6시간씩 주 5일간 2년 동안 노출시켰을 때, 림프수세망조직(lymphreticular)의 악성종양 8례를 발견하였다(6례는 가슴샘 림프구성림프종, 1례는 plasmocytoma, 1례는 hemocytoblastic 백혈병). 대조군에서는 2마리의 마우스에서 림프구성 림프종이 발생하여, 벤젠으로 처리한 마우스에서 암발생율은 대조군에 비해서 유의하게 높았다($p=0.005$). Maltoni와 Scamato(1979)는 하루에 체중 1 kg당 50과 250 mg의 벤젠을 구강으로 주당 4일에서 5일씩 52주 동안 투여하여 전체 암발생은 양반응

관계를 보았다. 랫트에서 가장 현저하게 발생한 암종은 Zymbal gland의 암, 젖샘암(mammary tumor)과 백혈병이었다. Maltoni 등(1985)은 Wistar 랫트와 Swiss 마우스에 하루에 체중 1 kg당 500 mg씩 주에 4일간 104주 또는 주에 5일씩 78주를 투여하였을 때 Zymbal gland의 암과 혈액림프구 세망조직의 악성종양, Zymbal gland의 이형성증(dysplasia)과 암, 젖샘암, 허파암과 전체 암 발생이 증가하였다.

미국에서 국립독성프로그램(NTP, 1986)에서 50F344/N 랫트에 구강으로 체중 1 kg당 수컷은 하루에 50, 100, 200 mg씩, 암컷은 25, 50, 100 mg씩 2년 동안 투여하고, 마우스 B6C3F1에는 하루에 체중 1kg당 25, 50, 100mg씩 투여하여, 암수 랫트에서 Zymbal gland의 암, 구강의 편평상피세포 유두종(squamous cell papilloma)과 편평상피세포암을 관찰하였다. 수컷 랫트에서 피부의 편평상피세포 유두종(squamous cell papilloma)과 편평상피세포암이 증가하였다. 수컷 마우스에서 Zymbal gland의 암, 악성 림프종, 허파파리/세기관지 암, 허파파리/세기관지의 선종과 암이 증가하였고, Harderian gland 선종, preputial gland의 편평상피암을 관찰하였다. 암컷 마우스에서 대조군에 비하여 악성 림프종, 난소과립세포암, 젖샘암, 허파파리/기관지 선종, 허파파리/기관지 암이 증가하였다.

Cronkite(1986)은 암수 C57BL/6와 CBA/Ca 마우스에 100내지 300 ppm을 하루에 6시간, 1주일, 5일씩 16주간 흡입시켜 수컷에서 백혈병을 발견하였다. 마우스에 25 ppm을 위와 같은 방법으로 노출시켰을 때 림프구가 감소하였다.

6.2.5. 생식 및 발생 독성

마우스, 랫트, 토끼에 대한 벤젠의 발생독성(developmental toxicity) 가능성을 확인하기 위하여 주입, 경구투여, 흡입 시험에서 유의한 결과를 얻지 못하였다(Schwetz, 1983).

Sprague-Dawley 랫트에 하루에 6시간씩 10과 40 ppm의 벤젠을 임신

6일에서 15일 사이에 투여하여, 대조군의 배아 사망이 6.2%이었으나 노출군에서는 각각 8.1%와 9.5%로 증가하였다. 이 Litton의 연구(1977)는 벤젠을 노출시킨 챔버가 고온으로, 서류의 모태가 고온인 경우 기형원(teratogen)으로 알려져 있어 교란인자로 작용하였을 가능성이 있다..

Kuna와 Kapp(1981)는 벤젠 10, 50, 500 ppm을 임신한 Sprague-Dawley 랫트를 하루에 7시간씩 임신 6일부터 15일까지 노출시킨 결과 모체의 평균체중과 태아의 평균체중이 유의하게 감소하였다. 태아의 crown-to-rump 길이도 500 ppm에서 현저하게 감소하였다. 태아의 골격을 조사하여 발육지체가 확인되었다. 이들은 50과 500 ppm의 벤젠은 랫트에서 태아독성이 있고 500 ppm에서는 기형유발성이 있다고 하였다. Coate 등(1984)은 임신한 Sprague-Dawley 랫트에 1, 10, 40, 100 ppm의 벤젠을 하루에 6시간씩 임신 6일에서 15일까지 노출시켰을 때 모체에서 독성효과를 보지 못하였다. 그러나 100 ppm에서 태아의 체중이 감소한 것 외의 다른 태아독성효과는 보지 못하였다. Keller과 Synder(1986)는 임신한 Swiss-Webster 마우스에 하루에 6시간씩 5, 10, 20 ppm의 벤젠을 임신 6일부터 15일까지 노출시킨 결과, 조혈클론형성세포(hematopoietic colony forming cells)의 수가 변화하였다. 적혈구계 클론형성세포의 현저한 감소가 모든 벤젠 농도에서 관찰되었다. 10과 20 ppm에서는 과립구 클론형성 세포도 감소하였다. 마우스에서 10 ppm을 자궁 내(in utero)에 있을 때에 노출시키고, 후에 10 ppm을 2주 동안 하루에 6시간씩 재노출시켰을 때 골수분화 적혈구계 클론형성 세포의 현저한 감소가 일어났다. 이러한 결과는 설치류 조혈계 변화는 출산전 벤젠노출의 영향이 성숙한 설치류에게까지 지속되는 지표이다.

Ungvary와 Tatrai(1985)는 CFLP마우스와 UZ 토끼에 하루에 24시간씩 154 ppm내지 308 ppm의 벤젠을 임신 6일부터 15일 까지 노출시켜서 태아 혈액과 양수에서 벤젠을 검출하였다. 308 ppm에서 마우스에서 골격발달이 지체되었고, 태아의 체중이 감소하였으며 자연유산이 토끼에서 관찰되었다.

요약해서 임신한 랫트와 마우스에 500 ppm농도의 벤젠증기를 흡입시키

면 태아에 뇌노출증, 복장뼈(sternum) 기형, 뇌실 확장 등 기형을 초래한다. 이러한 기형은 이보다 고농도의 벤젠을 사용한 다른 실험에서는 나타나지 않았다. 그러므로 기형발생은 벤젠에 의한 것이라기보다는 영양의 변조, 우발적인 현상 또는 자연적인 기형발생을 과소평가하고 있는 것이 아닌가 여겨지고 있다.

6.3. 인체연구(인체의 세포유전독성)

벤젠은 골수세포증식을 억제하고, 혈액학적 장애를 일으키는 골수독성 물질이다. 벤젠유도 재생불량빈혈의 징후는 백혈구 생성억제(백혈구 감소증), 혈소판 억제(혈소판 감소증), 적혈구세포 생성억제(빈혈), 이들 세가지 세포의 동시 생성억제(범혈구세포 감소증) 등을 포함한다. 전통적인 증상은 허약, 자색반(purpura), 출혈, 범혈구감소증과 재생불량빈혈이다.

Forni 등(1971)은 명백한 벤젠중독이 있는 근로자에 대한 연령 짝짓기를 하여 비교한 결과 림프구의 염색체 변이가 유의하게 증가하였다. 한 군은 벤젠혈액질환으로부터 회복된 25명과 최근에 벤젠중독이 된 4명을 합한 군으로 1년에서 18년 전에 회복된 근로자들이다. 다른 한 군은 그라비아 인쇄공장에서 일하는 34명의 근로자로 125내지 532 ppm 벤젠에 1952년부터 1953년 사이에 노출되었다. Tough 등(1965, 1970)은 25에서 150 ppm의 벤젠에 1내지 25년 동안 노출된 32명의 근로자를 일반인구집단과 비교한 결과 염색체변이 발생율이 증가하였으나, 평균 12 ppm 벤젠에 노출된 20명의 다른 근로자들에서는 그러한 결과를 보지 못하였다. Watanabe 등(1980)은 1내지 9 ppm의 벤젠에 1내지 20년 동안 노출된 9명의 여성에서 SCE빈도의 증가를 보지 못하였다. 3내지 50 ppm에 2내지 12년 동안 노출된 12명의 여성에서도 그러하였다. Killian과 Daniel(1978)은 10 ppm이하의 벤젠에 노출된 근로자들에서 염색체 변이의 유의한 증가를 발견하였다. 평균 56.6개월 동안 벤젠에 노출된 근로자들은 염색체 결손(breaks)이 두 배, 링과 쌍중심절염색체(dicentric chromosome)가 세 배 증가하였다.

Picciano(1979, 1980)는 Killian과 Daniel(1978)의 자료를 검토하여 10 ppm 미만의 벤젠에 노출된 근로자들 52명 중 38명(73.1%)이 염색체 결손을 보였으나 대조군에서는 44명 중 18명(40.9%)에서 보고하였다. 염색체 결손과 염색체 표지자(링, dicentric 염색체)는 노출군의 27%에서, 비노출군에서는 3%이하에서 나타났다($p < 0.001$).

Sarto등(1984)은 염색체 변이가 증가하는 것을 발견하였으나, 0.2내지 12.4 ppm 벤젠에 11.4 ± 7.0 년 동안 노출된 22명의 근로자들 가운데 SCE의 증가는 없었다. 대조군은 성, 연령, 흡연습관, 거주지 등을 짝짓기 하였다. Yardley-Jones 등(1988)은 최고 노출 100 ppm까지 노출된 60명의 남자 근로자의 림프구에서 phytohemagglutinin-자극 유사분열 유도나 SCE의 빈도에 유의한 차이는 없었으나, 염색체 변이는 유의하게 증가하였다고 하였다. Clare 등(1984)은 부두에서 적재작업을 하는 중 약 1200гал론의 벤젠이 누출되어 노출된 남성들에게서 3개월 후 말초 림프구에 영구적인 염색체 손상을 발견하지 못하였으나 대조군 11명보다는 림프구의 일부에서 SCE가 약간 증가하였다. 그러나 염색사 결함(gap)의 수는 대조군의 림프구에서 발견되었다. 비록 환경 중의 벤젠농도에 대한 자료는 없지만 노출된 남성들의 요중 페놀농도가 증가하였다. Major 등(1994)은 7.2 mg/m^3 (1-49 mg/m^3)의 저농도 벤젠 노출된 근로자들에서 염색체이상유발 효과로 염색사 결함과 SCE의 유의한 증가를 보았다(1984).

많은 보고서에서 벤젠유도 인간 염색체 손상은 위치 특이적이라고 하였다. Ding 등(1983)은 1년에서 28년 동안(평균 6년) 불특정 농도에 만성적으로 벤젠에 노출된 21명의 환자(남자 8명 여자 13명)들에서 저두배수체(hypodiploid)와 초이배체(hyperdiploid) 세포들이 유의하게 증가하였다. 저두배수체 세포에서 염색체 결손(deletion)은 C, E, G 염색체 군에서, 초이배체 세포에서 염색체 이득(gain)은 C, E 염색체 군에서 있었다. 비슷한 소견으로 Sasiadek과 Jagielski(1985)는 염색체 변이는 염색체 2(A군), 4(B군), 6과 9(C군)에서 더 빈번하게 일어난다고 하였다.

요약해서 어떤 벤젠의 유전독성에 대한 세포유전 지표는 상대적으로 높

은 벤젠농도에 노출된 근로자에서 증가하였다. 허용기준 수준의 벤젠노출에 의한 인간의 세포유전적인 손상은 일관되게 일어나지는 않았다.

7. 건강영향

벤젠에 노출된 근로자에서 혈액학적 이상소견이 나타난다는 첫 사례는 약 100년 전인 1897년 프랑스 학자에 의해서였고, 벤젠에 의한 직업병 및 사고 사례는 1900년대 초부터 비롯되었으며 백혈병과의 관계를 밝히는 연구는 1928년에 보고되었다. 벤젠에 급성 폭로되면 중추신경계를 억제하고 만성 폭로되면 조혈장기를 억제하며 백혈병발생이 증가한다.

약 2만 ppm에서 5~10분 정도 노출된 것으로 추정되는 고농도 벤젠노출 후의 증상은 수 시간 혹은 즉시 나타났으며 호흡곤란, 중추신경계 이상, 심장이상 증세 후 사망하였다.

고농도의 벤젠노출은 마취작용이 있으며, 약하기는 하지만 눈 및 호흡기 점막을 자극한다. 저농도에 장기간 노출되는 경우에는 골수기능을 억제하고 범혈구감소증, 재생불량성빈혈, 급성골수성백혈병이 발생한다(Aksoy, 1985). 마우스에서 암발생을 증가시키는 발암성 물질로 다른 화학물질보다 많은 수의 암을 유발시킨다는 보고가 있다(Maltoni 등, 1987 ; Huff 등, 1989). 이밖에 벤젠의 자매염색분체 교환(sister chromatid exchange ; SCE)과 소핵체(micronuclei ; MN)유도 등의 변이원성에 대한 간접적인 증거들이 제시되고 있다(Zhang 등, 1993 ; Karacic 등, 1995).

벤젠에 의한 급성중독은 중추신경 억제에 기인한 급성 비특이적 마취작용이며 수천 ppm의 고농도에 노출될 경우에 의식상실과 호흡중추 억제 혹은 에피네프린(epinephrine)에 대한 심근의 감작작용으로 심실세동을 일으켜 사망하는 수도 있다. 급성중독시는 빨리 폭로를 벗어나면 대개 완전히 회복될 수 있다.

7.1. 급성영향

사람이나 동물이 고농도의 벤젠을 소량 마시거나 흡입했을 때 주로 마

취작용이 나타나며 사망에 이를 수도 있다. 대표적 증상은 흥분, 구토, 두통, 졸음, 혼수, 현기증, 경련 등이다. 이는 벤젠이 주로 중추신경계에 영향을 미치기 때문이며, 이러한 증상은 벤젠에 더 이상 노출되지 않으면 곧 사라진다.

공기를 매개로 할 경우 약 25,000 ppm에 노출되면, 즉시 사망하는 것으로 보고되었다. 약 20,000 ppm($64,000 \text{ mg/m}^3$)의 고농도에 폭로되면 5~10분내에 사망한다. 심하게 폭로되면 경련과 마비를 일으키고 이어서 의식을 잃는다. 7,500 ppm($4,000 \text{ mg/m}^3$)에 30분 동안 노출되면 생명이 위험하다. 3,000 ppm 이상의 농도에 잠시 동안 폭로되면 황홀감, 구역, 비틀거림, 혼수상태에 빠진다. 이러한 상태는 30분에서 한시간을 견딜 수 있다. 1,500 ppm(4800 mg/m^3)의 농도에 60분간 노출되면 심각한 증상을 유발하고, 500 ppm(1600 mg/m^3)에 60분간 노출되면 증상이 유발되고, 250~500 ppm을 흡입하면 현기증, 가면상태, 두통 및 구역이 생긴다. 50~150 ppm($160 \sim 480 \text{ mg/m}^3$)에 5시간 동안 노출되면 두통, 나른함, 피곤함을 야기한다. 25 ppm(80 mg/m^3)에 8시간 노출되었을 때에 임상적인 영향은 없었다(Gerarde, 1960).

만일 치사농도에 노출되었을 경우에 벤젠으로 인한 급성중독의 임상적인 징후는 중추신경계억제, 심부정맥 그리고 결국 질식과 호흡부전에 빠진다(Andrews와 Snyder, 1986). 경미한 중추신경계 증상들은 노출을 중지시켰을 때 빠른 속도로 회복된다. 그리고 신경학적인 손상을 초래한다는 증거는 없다(Marcus, 1990). 사람에서 1회의 급성과 치명적인 벤젠 투여량은 10 ml (8.8 g)으로 추정되었다(Thienes와 Haley, 1972). 급성 구강노출 후에 독성의 임상적 징후들은 비틀거리는 걸음(staggering gait), 구토, 약하고 빠른 맥박, 졸음, 의식상실, 섬망, 폐렴, 심각한 중추신경계 억제증상과 탈진 등이다(Sandmeyer, 1981).

고농도이나 준 치사정도의 구강 투여량은 어지럼증, 시력장애, 황홀감, 흥분, 창백, 안면홍조, 호흡곤란, 흉부압박감, 두통, 피로, 졸음 그리고 사망에 대한 두려움 등이다(Sandmeyer, 1981). 벤젠의 구강노출을 통해서 위장

관의 레양이 부검으로 확인되었다(Appuhn과 Goldeck, 1957).

벤젠 자체나 벤젠이 고농도로 함유된 음식이나 음료 등을 복용하면 구토와 함께 현기증, 졸리움, 경련이 일어나 심한 경우 사망하였다. 피부노출 후에 벤젠의 급성중독에 대한 연구는 없다.

7.1.1. 중추신경계 독성

고농도의 벤젠을 급성으로 흡입한 후에 사람에서 중추신경계 억제증상이 나타난다(Cronin, 1924; Flury, 1928; Greenburg, 1926; Midzenski 등, 1992). 벤젠은 혈액뇌장벽(Blood Brain Barrier)을 통과하여 저농도 노출(250 ~ 500 ppm)에서는 두통, 오심, 어지럼증을 일으키며, 고농도 노출(3,000 ppm 이상)에서는 의식변화, 혼수, 호흡정지를 일으킬 수 있으며, 극고농도 노출(20,000 ppm)에서는 5 ~ 10분 안에 사망한다. 이때에 뇌의 울혈이 동반된다(Avis와 Hutton 1993; Flury 1928).

고농도를 흡입했을 때 어지러움증, 신경성 흥분(nervous excitation), 들뜬 기분을 특징으로 하는 중추신경계의 초기 자극효과가 일어난다. 이어서 우울증, 의식저하, 피로를 유발한다. 호흡곤란과 함께 동반되는 가슴이 답답한 느낌은 궁극적으로는 의식손실을 가져오는 희생을 치를 수 있다. 심한 노출 후에 수분 또는 수 시간 내에 진전, 경련 그리고 사망은 호흡마비나 순환허탈에 이어서 일어난다. 벤젠중독에 대한 증례보고에서 환자는 두통, 구역, 떨림, 경련, 무의식 등의 신경학적인 영향이 나타냈다(Cronin, 1924; Davies, 1929; Greenburg 1926; Midzenski 등, 1992; Tauber, 1970).

치사량에 해당되는 노출에서도 비치사량에 노출되었을 때와 유사한 신경학적인 증상이 발생한다. 이들 증상은 다양한 유기용제에 노출되었을 때와 유사하고 노출장소에서 떠나면 정상으로 회복된다(Kraut 1988; Yin 등, 1982b).

사람이 125 mg/kg의 벤젠을 마신 후에 신경계의 독성(어지러움, 현훈, 근육의 조절불능, 무의식 등)이 발생하였다(Thienes와 Haley, 1972).

7.1.2. 혈액학적 영향

벤젠을 급성으로 노출시킨 후 사람에서 혈액학적인 영향에 대한 연구는 거의 없으나 60 ppm이상에 2일간 노출시킨 후에 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증이 나타났다(Midzenski 등, 1992).

7.1.3. 간과 신장 독성

고농도의 벤젠에 노출되면 혈청 간기능 효소(serum liver function enzyme), 빌리루빈, 크레아티닌이 증가할 수 있다.

7.1.4. 피부 독성

벤젠 용액이 피부에 직접 노출되면 홍반과 수포가 형성되고 계속 반복하여 접촉하면 벤젠의 탈지작용에 의해서 건성, 인설성 피부염(scaling dermatitis)을 일으키고 또 이차적인 감염증을 일으키기도 한다. 또한 벤젠이 함유된 용제에 오래 동안 노출하면 경피 흡수되어 생각보다 훨씬 심한 중독을 일으키게 된다.

화물선에서 치명적인 농도의 벤젠에 급성노출 후에 피부에 2도 화상이 안면, 몸통, 사지에 발생하였다(Avis와 Hutton, 1993).

7.1.5. 국소적 자극

소화기를 통해 마셨을 때 구강, 후두, 식도, 위장을 자극한다. 눈, 코, 호흡기의 점막에 대한 벤젠증기나 액체의 국소적인 영향은 경미하다. 단지 고농도에서 눈에 쏘시는 감각자극이 있다.

7.1.6. 폐 독성

벤젠액의 소량 흡인(aspiration)은 즉각적으로 폐부종과 폐조직의 출혈을 일으킨다. 화물선에서 수분동안 치명적으로 높은 농도의 벤젠에 노출된 후에 사망한 3명의 부검결과 폐부종 및 출혈이 나타났다(Avis와 Hutton, 1993). 급성 과립성기관염(acute granular tracheitis), 후두염, 기관지염, 대량의 폐출혈이 의도적으로 벤젠을 흡입한 후에 사망한 18세 남자의 부검소견이었다(Winek와 Collum, 1971). 유사하게 벤젠을 의도적으로 흡입한 후 사망한 16세 남자의 부검에서 급성 폐부종이 있었다(Winek 등, 1982).

7.1.7.순환기에 대한 영향

사람을 대상으로 벤젠의 순환기에 대한 영향을 연구한 것은 없었다. 그러나 벤젠 노출로 인한 사망의 원인은 심실세동 때문인 것으로 알려져 있다(Avis와 Hutton, 1993; Winek와 Collum, 1971).

7.1.8. 위장관에 대한 영향

벤젠의 흡입노출 후에 위장관에 대한 연구는 거의 없다. 의도적으로 벤젠을 흡입한 후에 사망한 18세 남자의 부검소견에서 울혈성 위염이 나타났다(Winek와 Collum, 1971). 양을 알 수 없는 벤젠을 마신 남자에서 독성 위염과 유문협착이 생겼다(Greenburg, 1926).

7.1.9. 사망

벤젠에 급성으로 노출되어 사망한 사례는 1900년대 이후 문헌에 보고되고 있다. 사망은 노출 후 갑자기 또는 수 시간 내에 일어난다. 사망한 경우에 얼마의 농도에 노출되었는지 기록은 없지만, 추정하기로 20,000 ppm에 5-10분 정도 노출된 것으로 여기고 있다. 벤젠노출에 의한 사망은 질식, 호흡마비, 중추신경계 억제, 심장허탈(cardiac collapse)로 인한 것이었다

(Greenburg, 1926). 청색증, 용혈, 장기 울혈과 출혈이 부검한 사례에서 보고되었다.

암을 포함한 여러 가지 원인에 의한 사망은 만성노출과 관련이 있다. Li 등(1986, 1994)의 연구에 의하면 중국의 12개 도시에서 74,828명의 벤젠에 노출되는 672개 공장 근로자들과 35,805명의 벤젠에 노출되지 않는 109개 공장 근로자들을 대상으로 1972년부터 1987년 동안 실시한 연구에서 전체 사망률에 대한 상대위험도가 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 암 사망률도 같았다.

7.2. 만성영향

만성중독은 훨씬 낮은 농도에서도 야기되기 때문에 더욱 중요한 문제이며, 흔히 수개월 혹은 수년 동안 아무런 전구증상 없이 서서히 진행되어 심한 골수 억제효과를 나타낸다. 만성중독의 초기에는 백혈구, 적혈구 및 혈소판이 증가되는 수도 있으나 대개는 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증을 초래하며, 골수장애가 심하더라도 혈액소견의 변화는 심하지 않을 수도 있다. 벤젠에 의한 골수장애로 빈혈이 발생하거나 심한 경우에는 재생 불량성빈혈(aplastic anemia)로 되며, 노출에서 벗어나더라도 회복이 지연되며 조혈기능에 영구적인 장애가 되고 재발이 빈번하여, 심한 경우 치명적이다. 벤젠노출에 의한 백혈병은 주로 급성골수아성백혈병(acute myeloblastic leukemia)이며, 소수에서 급성적혈백혈병(acute erythroleukemia)이 발생할 수 있다.

70~100 mg/m³ 이상의 벤젠농도에 장기간 노출되면 골수기능이 억제된다. 저농도에 노출될 때 골수세포의 증식이 억제되는지는 확실히 밝혀지지 않았다. 벤젠에 의한 골수손상은 서서히 진행되는데, 이는 벤젠 대사물질인 벤젠 에폭사이드에 의해서 생기는 것으로 여기고 있다. 벤젠에 대한 과거의 연구는 대부분 간의 microsomal cytochrome P-450이 관여하여 활성화 대사물로 산화된다고 알려져 있다.

백혈병 유발과 벤젠 노출량과의 상호관계가 확실하게 밝혀지지 않았으나, 백혈병은 혈구감소증을 초래할 정도의 농도에 노출될 때 발생하는 것 같다. 450 ~ 2,000 mg/m³의 벤젠농도에 노출된 근로자들에서의 백혈병 발생 빈도가 일반 사람들에 비해서 적어도 2배 이상 높다.

7.2.1. 호흡기에 대한 영향

3주 동안 60 ppm이상의 벤젠에 직업적으로 노출된 근로자들에서 벤젠에 노출된 후에 점막의 자극증상을 80%에서, 호흡곤란을 67%에서 호소하였다. 남자 33 ppm 여자 59 ppm에 1년 이상 노출된 근로자들에서 비점막 자극과 인후자극이 보고되었다(Yin 등, 1982b).

7.2.2. 조혈기와 혈액학적 영향

벤젠은 골수에 대한 강력한 독성 물질로서 재생불량성 또는 재생불능성 빈혈증을 일으킨다는 것이 거의 100년 전부터 알려져 왔다. 벤젠은 재생불량성빈혈증 뿐만 아니라 백혈병을 일으키고, 재생불량성빈혈증 보다 치명적인 백혈병을 훨씬 더 많이 일으킨다. 벤젠중독에서 가장 중요한 것은 불가역적으로 서서히 진행되는 골수장해이다. 사람에서 벤젠은 골수의 줄기세포(stem cell)파괴, 세포의 분화장애, 성숙단계의 혈구형성세포와 순환중인 혈구세포를 파괴한다. 저농도에 장기간 노출되면 초기에는 골수를 자극하지만 이어서 골수의 형성부전증(aplasia)과 지방변성이 생긴다. 임상적으로 적혈구, 백혈구 또는 혈소판이 처음에는 증가하지만 나중에는 감소하고 마침내 재생불량빈혈증, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 혈소판감소증으로 진행된다. 범혈구감소증과 골수과형성증은 백혈병 전단계로 여겨진다.

혈액의 이상은 여러 가지 유형으로 범혈구감소증, 재생불량빈혈, 혈소판감소증, 과립백혈구감소증, 림프구감소증, 백혈병이 있다. 이들 변화는 독립된 질병이 아니라 연속적으로 관련된 것이다. 이러한 영향은 투여량, 노출

기간과 영향을 받은 줄기세포의 발생 단계에 따른다(Galton, 1986). 간에서 형성된 대사산물이 골수에 축적되어 골수세포의 분열을 억제하는 것으로 생각되고 있다. 벤젠 그 자체는 골수독성이 있지 않으며, 대사산물 중 특히 벤조퀴논(benzoquinon), 뮤코알데히드(muconaldehyde)은 DNA와 반응하여 부가체를 형성할 수 있다. 가장 위험도가 높은 세포는 빠른 속도로 증식하는 줄기세포로 여겨지고 있다(Marcus, 1990).

점막과 피부는 창백하게 되고 점상피하출혈, 좌상, 비출혈, 치은출혈, 월경과다증 등 출혈성 경향을 볼 수 있다. 재생불량빈혈이 생기면 감염과 출혈 때문에 3개월 이내에 사망한다. 벤젠에 의한 골수기능 억제기전은 밝혀지지 않았으나 간에서 생성된 벤젠의 대사산물이 골수에 축적되어 세포분열을 억제하는 듯하다. 한편 1913년 이전에는 벤젠을 백혈병의 치료제로 사용하였다.

작업장에서 다양한 농도에 중장기적으로 노출된 근로자들에 대한 역학적인 연구에서 혈액학적인 영향이 있다는 보고는 많다. 텍사스에 있는 정유공장의 근로자들을 대상으로 한 연구에서 0.53 ppm에 1년 내지 21년간 노출된 근로자들에서 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 혈색소, 혈구용적치 등에서 변화가 없었다(Tsai 등, 1983).

40개 타이어 공장 231명 근로자가 28개월에서 40년까지 평균 8.8년 동안 벤젠에 노출되었는데, 이들 공장에서 사용한 접착제에서 벤젠함유량이 점차적으로 줄어들면서 기중 벤젠농도도 감소하였다(대부분의 시료에서 1 ppm 이하). 이에 따라 근로자들의 혈액학적 이상소견도 감소하였다(Aksoy 등, 1987). 경미한 혈액학적 이상으로 9명에서 백혈구감소증, 4명에서 혈소판감소증과 1명의 범혈구감소증이 발생하였다.

32 mg/m³ (10 ppm)이하의 농도에서 혈액학적 변화는 관찰되지 않았다(Collins 등, 1991). 이 연구에서 벤젠 0.03 ~ 4.5 mg/m³(0.01 ~ 1.4 ppm)농도에 10년 동안 노출된 200명의 근로자들과 대조군에서 혈액학적 변화는 없었다. 코크스 오븐 부산물을 회수하는 설비에서 일하는 70명의 근로자들(벤젠노출농도, 평균, 34 mg/m³, 10.5 ppm; 범위, 3.2 ~ 534 mg/m³, 1 ~ 167

ppm)과 비노출군간 혈액학적 지수의 차이가 없었다(Hancock 등, 1984).

Doskin(1971)년의 연구에서 3.2~12.8 ppm에 1~3년 동안 노출된 근로자들에서 혈액독성과 관련성이 러시아인의 표준보다 2~8배 높았다고 보고하였다. 혈액학적 소견은 림프구증가증, 두 가지 양상의 백혈구반응(백혈구 감소증 이후에 뒤따르는 백혈구 증가증), 또는 혈액학적 이상이 있는 사람 중에서 골수의 과세포성이 있었다.

Xia 등(1995)는 1년 이상 0.69~140 ppm(평균=6 ppm)에 노출된 중국 근로자들에서 백혈구감소증을 보고하였다.

화학공장 282명 근로자 가운데 25 ppm 이상의 벤젠에 작업장에서 평균 9년(범위 3~29년)동안 노출된 10명이 최대 농도로 노출되었을 시점(1963)에서 평균적혈구용적(MCV)이 증가하였고, 11년 후인 1974년에 정상으로 되었다(Fishbeck 등, 1978). 이들 282명의 근로자들에 대한 추가연구에서 벤젠 노출농도(2~35 ppm), 노출기간(1달~20년 이상)에 따른 상관성은 없으나 적혈구수가 다소 감소하였다(Townsend 등, 1978).

오하이오에 있는 고무공장에서 1940년부터 1975년까지 근무한 근로자 459명에서 1940년에서 1948년 사이에 75 ppm에 노출되었을 때에 백혈구와 적혈구가 유의하게 감소하였다. 이러한 경향은 노출농도가 15~20 ppm으로 감소한 1949년에서 1975년 사이에는 나타나지 않았다(Kipen 등, 1989). Cody 등(1993)은 채용 전에 혈구세포수 검사를 실시한 161명의 근로자들 가운데 중앙값(약 40~54 ppm)보다 높은 농도의 벤젠에 노출된 근로자들이 중앙값보다 낮은 농도에 노출된 근로자에 비해서 입사 후 첫 1년 동안에 백혈구와 적혈구가 유의하게 감소하였다.

벤젠이 함유된 접착제를 사용하는 터어키 근로자들에 대한 연구에서 노출기간과 노출수준이 증가함에 따라 영향의 심각성이 증가하였다. 소규모 구두제조공장에서 벤젠이 함유된 접착제를 4개월에서 17년 동안 사용한 남자 근로자 217명(작업장의 벤젠농도는 15~30 ppm이었고, 최대 210 ppm에 이르는 경우도 있었음) 중 50명에서 비정상적인 혈액학적 소견이 보였다. 백혈구감소증(21명, 9.7%), 혈소판감소증(4명, 1.8%), 백혈구감소증과 혈소

관감소증의 동반(10명, 4.6%), 범혈구감소증 (6명, 2.8%), 호산구증가증(5명, 2.3%)이었다(Aksoy 등, 1971). 32개 구두공장에서 4개월에서 15년 동안 벤젠을 사용하지 않을 때에는 15~30 ppm, 벤젠을 사용할 때에는 210~640 ppm의 농도에 노출된 근로자에서 범혈구감소증이 나타났다(Aksoy 등, 1972). 이들의 골수검사결과는 형성부전(hypoplastic), 무세포성(acellular), 과형성증(hyperplastic), 정상(normoblastic)등으로 골수과괴가 일어났다. 비효율적인 적혈구생성과정(erythropoiesis)이나 용혈의 증가는 망상적혈구증가증(recticulocytosis), 과빌리루빈혈증(hyperbilirubinemia), 적모구혈증(erythroblastemia), 삼투성 취약성(quantitative osmotic fragility)이 증가하는 원인이 된다. 그리고 혈청 LDH(젖산탈수소효소)증가가 일부 환자에서 있었다.

더욱 심한 영향은 전백혈병증(preleukemia)과 급성 백혈병이 210~650 ppm에 1년 내지 15년 동안 노출된 28,500명 근로자들 가운데 26명에서 있었다(Aksoy 등, 1974). 전백혈병증의 양상으로 빈혈, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 골수과형성증, pseudo-Pelger-Huet anomaly 그리고 비장 비대 등을 하나 이상씩을 가지고 있었다. 4개월에서 15년 동안 접착제에 함유된 벤젠 150~650 ppm에 노출되었던 44명의 범혈구감소증 환자에 대하여 1~17년 동안 추적조사하여, 완전관해가 23명, 범혈구감소증으로 인한 사망이 14명, 골수이형성증(myeloid metaplasia)로 인한 사망이 1명, 백혈병으로 인한 사망이 6명이었다(Aksoy와 Erdem, 1978).

인쇄공장에서 11~1,060 ppm의 벤젠에 6개월에서 5년 동안 노출된 332명의 근로자들 가운데 102명의 혈액학적 검사 중에 22명이 벤젠중독으로 인한 범혈구감소증이 있었다(Goldwater, 1941; Greenburg 등, 1939). 벤젠 24~1,060 ppm에 노출된 인쇄공 가운데 6명에서 골수형성부전과 범혈구감소증이 보고되었다(Erf와 Rhoads, 1939).

중국에서 페인트, 구두, 고무, 가죽, 접착제 등을 생산하는 528,720명의 근로자들 가운데 95%가 벤젠, 톨루엔, 크실렌의 혼합물질에 노출되고 있었으며 5%(26,319명)가 0.02~264 ppm의 벤젠 단일 물질에 노출되고 있었다.

이들 작업장의 50%이상이 13 ppm이하의 벤젠에 노출되었고, 약 1%가 13~264 ppm이었다. 벤젠독성으로 백혈구감소증(백혈구<4,000/mm³), 재생불량성빈혈, 백혈병이 벤젠에만 노출된 근로자들 가운데 0.94%, 혼합물질에 노출된 근로자들 가운데 0.44%에서 나타났다(Yin 등, 1987a).

비슷한 결과가 141개 구두공장(2,740명에서 124명의 사례발견) 가운데 28개 공장에서 벤젠노출농도에 따라 벤젠독성의 유병률이 증가하였다(Yin 등, 1987a). 29 ppm이상의 벤젠에 노출되는 근로자들이 영향을 받았다. 한 공장에서는 211명의 근로자들 가운데 4명의 재생불량성빈혈이 발생하였는데, 8개월 동안 평균 324 ppm의 벤젠에 노출되었으며, 일반인구집단에 비해서 5.8배나 많이 발생하였다.

Li 등(1994)은 1972~87년 동안 12개 도시의 672개 공장에서 벤젠에 노출되는 74,828명과 벤젠에 노출되지 않는 109개 공장의 35,805명의 근로자들을 대상으로 실시한 조사에서 조혈 및 림프구증식성 장애(HLD)의 발생이 노출군에서 비노출군에 비하여 발생위험비가 고무공장, 페인트공장, 도장공 등에서 남자와 여자 모두에서 조금 증가하였다. 사망률이나 암 사망률은 여성에 비해서 남성에서 다소 높기는 하였으나 성간에 상대위험도의 차이는 없었다.

7.2.3. 근골격계에 대한 영향

스웨덴에서 골수섬유증(myelofibrosis)이 1992년 10월에 46세 남자에서 진단되었다(Tondel 등, 1995). 환자는 1962년부터 1979년까지 주유소에서 일했다. 환자의 증상은 1년 동안 근육통, 3주 동안의 피로, 야간의 식은 땀, 체중감소가 있었다. 골수조직검사소견은 골수섬유증이었다. 주유소에서 노출농도는 0.2 ppm-TWA미만으로 추정되었다.

Ruiz 등(1994)은 브라질의 제강공장에서 벤젠노출로 인한 중성구감소증이 있는 근로자에서 근골격계에 대한 영향을 보고하였다. 환자는 7년 4개월 동안 제강공장에서 일했고, 제강공장의 수리를 위한 건설회사에서 5년

5개월 동안 근무했다. 근로자들의 16%에서 비특이적인 근육통을 호소하였다.

7.2.4. 간에 대한 영향

Aksoy 등(1972)이 만성적으로 벤젠에 노출된 근로자에서 간종대를 보고한 후에 사람에서 벤젠노출에 의한 간독성에 관한 보고는 없었다.

7.2.5. 콩팥에 대한 영향

사람에서 벤젠 흡입노출로 인한 신장에 대한 독작용에 관한 자료는 거의 없다. 의도적으로 벤젠을 흡입으로 인한 사망한 18세 남성에 대한 부검 소견에서 콩팥의 급성 울혈소견이 있었다(Winek와 Collum, 1971).

7.2.6. 피부에 대한 영향

피부자극증상은 60 ppm이상 3주 이상 노출되었을 때에 두드러졌다(Midzenski 등, 1992). 이들 효과는 증기와 피부의 직접 접촉에 의한 것이다.

사고로 벤젠을 음용하여 중독된 후에 피부에 부종이 지속되는 이상한 소견이 나타났다(Greenburg, 1926).

벤젠액이 직접 피부에 접촉하면 자극증상을 유발하며, 케라틴층에 대한 탈지 작용을 하게되어 발적, 수포, 건조하고 인설성의 피부염이 생긴다(Sandmeyer, 1981).

7.2.7. 안구에 대한 영향

1년 이상 33 ppm과 59 ppm의 벤젠에 노출된 여성과 남성 각각에서 눈

의 자극증상을 호소하였다(Yin 등, 1982b).

7.2.8. 면역학적 및 림프세망조직에 대한 영향

벤젠은 후천적 면역의 체액성 면역과 세포성 면역 모두 영향을 준다. 3~7 ppm의 벤젠, 톨루엔, 크실렌에 1~21년 동안 흡입 노출된 도장공에서 혈청 IgM의 값이 증가하였고, IgG와 IgA는 감소하였다(Lange 등, 1973b). 이는 벤젠에 의한 면역글로불린 생산 세포의 억제를 의미한다.

벤젠 10~22 mg/m³(3~7 ppm)이외에도 톨루엔과 크실렌에 1~2년 노출된 35명의 근로자 가운데 10명에서 자가백혈구(autoleucocyte)에 반응하는 응집소의 부작용이 현저하였다(Lange 등, 1973b). 이 결과는 벤젠에 노출된 일부 사람에서 알레르기 혈액이상증(allergic blood dyscrasia)의 발생을 의미한다. 그러나 이 연구에서 문제는 복합유기용제에 노출되었기 때문에 어느 물질에 의해서 발생하였는지를 구별할 수 없다는 것이다.

벤젠에 노출된 근로자의 혈청에서 백혈구, 혈소판, 적혈구에 대한 항체로 인한 자동면역(autoimmunity)이 보고되었다(Renova, 1962). 벤젠 96 mg/m³(30 ppm)에 노출되었을 때 알레르기에 대한 감수성이 증가하는 것으로 보고되었다(Aksoy 등, 1971).

세포성 면역는 순환하는 백혈구의 변화와 백혈구의 하위범주 세포의 변화에 의한다. 백혈구감소증은 터키의 다양한 공장에서 15~210 ppm의 벤젠에 노출되는 근로자들에 대한 조사에서 나타났다(Aksoy 등, 1971, 1987). 다른 연구에서도 또한 백혈구의 손실과 다른 혈액성분의 손실 그리고 골수의 조직병리적 소견, 비장의 비대 등 전백혈병증 징후가 발생하였다(Aksoy 등, 1972, 1974). 1 ppm 내지 1,060 ppm농도의 벤젠에 만성적으로 노출된 다른 연구에서도 림프구와 혈액성분이 감소하였다(Cody 등, 1993; Goldwater, 1941; Greenburg 등, 1939; Kipen 등, 1989; Ruiz 등, 1994; Yin 등, 1987a). T-림프구도 벤젠, 톨루엔, 크실렌에 만성적으로 노출된 근로자들에서 감소한 것이 발견되었다(Moszczynski, 1981). 5년 내지 6년 동

안 0.69-140 ppm(평균 6 ppm)에 노출된 중국의 소규모 사업장의 근로자들에 대해서 3개월마다 실시한 백혈구검사에서 백혈구감소증이 보고되었다(Xia 등, 1995).

31 ppm의 농도에 장기간 노출된 근로자에서 백혈구 알칼리포스파타제(leukocyte alkaline phosphatase, LAP)활성도가 증가하였고, 이것은 백혈구의 감소와 골수의 기능변화와 관련이 있다(Yin 등, 1982). LAP활성도의 변화는 백혈구의 변화보다 민감하기 때문에 비록 벤젠중독에 대한 특이적인 생체지표는 아니지만 벤젠 중독의 진단에 사용할 수 있다. 백혈구의 증가와 알칼리포스파타제 활성도 증가는 0.9 ppm의 벤젠과 다른 유기용제에 만성적으로 노출되는 파이프 설치 작업자에서 관찰되었다(Froom 등, 1994).

Kipen 등(1989)과 Yin 등(1987)은 48 ~ 240 mg/m³(15 ~ 75 ppm)의 벤젠에 노출되었을 때 순환 림프구(lymphocyte)와 다른 혈액 구성성분이 감소한 것을 보고하였다.

7.2.9. 신경학적 영향

벤젠에 만성폭로는 사람에서 신경학적인 이상을 초래하는 것으로 보고되었다. 벤젠이 함유된 접착제와 용제에 직업적으로 노출된 8명(6명은 재생불량빈혈과 2명의 전백혈병증)의 환자 가운데 4명은 재생불량빈혈과 신경학적인 이상(하지의 global 위축과 상지의 원위부 신경병증)이 동반되었다(Baslo와 Aksoy, 1982). 작업장의 기중 농도는 210 ppm이상으로 추정하였다. 이 결과는 벤젠이 말초신경과 중추신경계에 독성 작용을 하는 것을 의미한다. 이 연구의 한계점은 벤젠 노출 농도에 대한 평가가 없었다는 것과 톨루엔에 중복노출 된다(6.37-25%)는 것이다.

벤젠농도가 1962년과 1965년 사이에 6 ~ 15.6 ppm(20 ~ 50 mg/m³)이었고, 톨루엔은 5 mg/m³를 초과하지 않는 작업장에서 2 ~ 9년 동안 만성 노출된 근로자 121명 가운데 74명에서 자주 두통을 호소하였고(작업일 중 오

후에), 쉽게 피로하다고 호소하였다. 그리고 잠들기가 쉽지 않고, 기억력의 손실이 있다고 호소하였다(Kahn과 Muzyka, 1973). Tondel 등(1995)은 1962년부터 1979년까지 주유소에서 회계원으로 일한 사례에서 3주 동안 피로하였고 야간에 식은땀을 흘렸다고 하였다.

7.2.10.생식기에 대한 영향

벤젠은 여성의 생식력을 저하시킨다는 보고가 있으나(Mukhametova와 Vozovaya, 1972; Vara와 Kinnunen, 1946), 아직 결론에 이르지 못하였다. 작업장의 벤젠노출이 1 ppm을 초과하며, 벤젠중독 증상을 가지고 있는 30명의 여성 가운데 12명이 월경장애(출혈량이 과다하거나 부족, 또는 월경곤란증)가 있었고, 10명의 출산자료에서 2명은 자연유산이 있었으며, 피임약을 복용하지 않았는데도 출산을 못한 경우가 있었다. 이 결과는 고농도의 벤젠노출은 여성 출산력에 치명적인 영향을 준다는 것을 의미한다. 그러나 벤젠이 불임을 일으키는지는 아직 확인되지 않았다. 부인과적인 검사에서 환자 가운데 5명에서 월경의 양이 부족한 것은 난소의 위축 때문인 것으로 밝혀졌다. 이 연구의 제한점은 비교군이 없다는 것이다.

월경주기장애에 대한 연구에서 방향족 탄화수소(벤젠, 톨루엔, 크실렌)에 노출되는 20~40대 여성 근로자 500명(벤젠과 톨루엔에 0.25 ppm 이하에 노출됨)과 대조군 100명에서 월경주기의 불규칙성은 노출된 여성의 21%에서 비교군의 12%에서 보고되었다. 월경량의 불규칙성과 통증이 방향족 탄화수소에 노출되는 여성근로자들에게 보고되었다(Michon, 1965). 이 연구의 제한점은 혼합 유기용제에 노출된다는 것과 노출수준과 기간을 정확하게 평가하지 못하였다는 것이다.

석유(벤젠의 주원료)와 염소화 탄화수소에 피부(무시할 정도)와 호흡기를 통해서 노출되는 360명의 여성근로자들에서 화학물질에 노출되는 시간이 길어질수록 임신조기중절 횟수가 증가하였고, 자궁내 질식사하는 경우 증가하였다(Mukhametova와 Vozovaya, 1972).

프랑스의 두 유기화학물질 공장에서 일하는 벤젠에 노출되는 남성근로자들의 부인이 임신한 1,739명 가운데 171명이 자연유산 하였다(9.8%). 그러나 아버지가 벤젠에 노출된 기간을 알 수 없었고, 비노출군에 비하여 자연유산의 발생율의 차이가 없었다.

요약해서 벤젠은 여성의 월경주기불순, 난자크기 감소와 같은 생식기계에도 영향을 미치는 것으로 추정하고 있다

7.2.11. 발생에 대한 영향

벤젠이 태아발생에 영향을 주는 지의 여부는 아직 결론을 내리지 못하고 있다. 발생에 대한 영향을 조사하기 위한 연구설계는 매우 제한점이 많다. 벤젠은 인간의 태반을 통과하고, 제대혈액에서 모체혈액과 같거나 더 높은 농도의 벤젠이 검출된다(Dowty 등, 1976). Forni 등(1971a)은 이탈리아에서 전 임신기간 동안 벤젠에 노출된 여성이 심한 범혈구감소증과 염색체 이상이 증가하였지만, 건강한 여자아이를 출산하였다는 것을 보고하였다. 그러나 임신기간 중에 벤젠과 다른 유기용제에 노출된 여성근로자들이 출산한 14명 어린이의 림프구에서 염색사와 이소크로마티드의 결손(breaks)과 자매염색분체교환이 발견되었다(Furies-Cravioto 등, 1977).

요약해서 벤젠은 임신중인 태아에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았으나 동물실험에서 태아의 발육부진, 체중감소, 뼈 발육부진, 골수손상 등의 현상이 나타났다.

7.2.12. 유전독성

벤젠이 사람에서 염색체 이상유발원(clastogen)이라는 것은 현재 일반적으로 받아들여지고 있다(IARC, 1987a; Huff 등, 1989). 사람에서 벤젠에 의한 염색체 이상유발(clastogenesis)에 관한 증거는 말초 림프구에서 염색체 이상을 검출하여 확인되었다(Ding 등, 1983; Forni 등, 1971a, Karacic 등,

1995; Major 등 1994; Picciano 1979; Rothman 등 1995; Sardas 등 1994; Sasiadek 등, 1989; Tompa 등, 1994; Tough와 Court Brown, 1965; Tough 등, 1970; Turkel과 Egeli, 1994). 벤젠중독으로 혈액학적 이상이 있는 21명의 근로자에서 비교군에 비하여 유의하게 염색체 이상을 보였다 (Ding 등, 1983). 그러나 벤젠의 노출수준에 대해서는 보고하지 않았다. 10~26년 동안 0.1 mg/l(31 ppm)이하의 벤젠에 노출된 31명의 근로자에서 혈액학적 이상은 없었으나, 대조군에 비해서 염색체의 결손(breaks)과 결핍(gaps)이 관찰되었고, 염색체 2, 4, 9에서는 결손이 일어나는 경향이 있었으며, 2, 4에서는 결핍이 일어나는 경향이 높았다(Sasiadek 등, 1989). 그러나 이 연구는 대조군의 수가 적었고 연구대상자들이 모두 흡연자였다는 문제가 있다. 대조군에서는 염색체 이상이 훨씬 적었으며 이상과 같은 특정 염색체 보다는 무작위적으로 일어났다. 이 결과를 근거로 벤젠과 그 대사산물은 특정 염색체를 집중적으로 공격한다는 점을 제시하였다. 1~20년 동안 벤젠에 노출된 20명의 남자근로자의 말초 림프구에서 염색체 이상에 대한 조사를 실시하여 변이성 염색체수가 43명의 대조군에 비하여 증가한 것은 나타났다. 불안정성 및 안정성 염색체이상이 증가하는 것은 작업노출을 중지한 2년 후까지 관찰되었다(Tough와 Court Brown, 1965).

1달에서 26년 동안 2.1 ppm 이상의 벤젠에 노출된 근로자 52명의 림프구에서 이상 염색체 발견 백분율은 3.5%로 비노출군의 2.9%보다 높았다(Picciano, 1979). 노출군에서 연령과 무관하게 염색체 절단의 빈도(2배)와 표지 염색체(marker chromosome)의 구성비(3배)가 증가하였다.

직업적으로 장기간 벤젠에 노출된 사례에서도 조혈세포와 림프구에서 염색체 손상이 일어났다(Forni와 Moreo, 1969; Hartwich 등, 1969; Sellyei와 Kelemen, 1971; Van den Berghe 등, 1979). 이 가운데 하나는 벤젠 노출농도가 200~1,640 mg/m³(62.6~513.4 ppm)이었다. 이 근로자는 18개월 동안 일했으며 심한 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증이 있었다. 이후에 백혈병으로 발전하였다(Sellyei와 Kelemen, 1971). 동시에 골수시료에서 규정수 이상의 D-group 염색체가 특징인 새로운 세포가 급격히 증가하였다.

Sasiadek 등(1989)은 99 mg/m^3 (31 ppm) 이하의 벤젠농도에 노출된 33명의 근로자들의 핵형(karyotype)을 조사하여 벤젠과 그 대사물이 염색체 2, 4, 9번에는 염색체 결손(break)을, 염색체 1, 2는 결핍(gap)이 생기는 경향을 보고하였다.

5년 이상 벤젠노출 근로자 66명 중 48명과 33명의 대조군 중 29명에서 중기(metaphase)에 염색체 분리에 대한 조사를 하여 염색체의 결손(deletion)과 결핍(gaps)의 발생율이 $10 \sim 100 \text{ ppm}$ 의 벤젠에 노출된 군에서 다소 증가하였다(Yardley-Jones 등, 1990). 벤젠노출 수준은 대부분의 시간에 1 ppm 미만이었으며, 최대농도는 100 ppm 이었다.

$150 \sim 210 \text{ ppm}$ 의 벤젠에 노출된 환자 13명 가운데 9명에서 염색체의 구조와 숫자의 이상이 있었다(Erdogan과 Aksoy, 1973). 13명의 환자 모두 혈액의 이상이 있었다(10명은 범혈구감소증, 1명은 급성골수아구성 백혈병, 1명은 급성단구성백혈병, 1명은 전백혈병증).

고농도의 벤젠에 노출된 34명의 근로자들에서 말초 림프구와 골수세포에서 염색체 손상이 나타났다. 이것은 노출을 중단한 후에도 지속되었다(Forni 등, 1971a). 34명 가운데 16명은 심한 혈액병증이 있었다. 말초 림프구에서 염색체 손상과 백혈병과 관련성에 대해서는 결론을 내리지 못하였으나, 골수에서 안정형 염색체 이상 세포는 백혈병 클론을 생성할 수 있다(Forni와 Moreo 1969). 예를 들어 약 22개월 동안 벤젠에 노출된 35세 여성이 빈혈이 있고, 후에 급성골수아구성 백혈병으로 발전하였다. 잠복기 동안 배양한 말초 림프구에서 불안정성 및 안정성 염색체 이상의 수가 높은 비율로 나타났다(Forni와 Moreo 1969).

5년 이상 $10 \sim 100 \text{ ppm}$ (평균 50 ppm)이 벤젠에 노출된 근로자들에서 자매염색분체교환은 나타나지 않았다(Yardley-Jones 등, 1988). 그러나 1.3 ppm TWA ($0.3 \sim 5 \text{ ppm}$)의 벤젠에 노출되고 톨루엔에도 노출되는 근로자들의 말초 림프구에서 자매염색체교환이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(Popp 등, 1992). 벤젠과 그 대사산물에 노출된 사람의 말초 림프구에서 SCE와 MN가 증가하였다(Pitarque 등, 1997 ; Bukvic 등, 1998).

홀배수체 림프구(aneuploid lymphocytes)가 벤젠에 의한 혈액병증이 있는 5명의 여성에서 발견되었다(Pollini 등, 1969). 이 영향은 노출 후 5년까지 지속되었다. 유사한 결과가 400 ~ 1700 mg/m³(125 ~ 532 ppm)에 1 ~ 22년 동안 노출된 그라비아 인쇄공장 근로자들의 림프구에서 관찰되었다(Forni 등, 1971a,b).

요약하면 벤젠의 대사물은 염색체 결손(breaks), 미소핵(micronucleus), 염색사 소실(chromatid delete)과 결핍(gaps)을 증가시킨다. 저농도에 노출되었을 경우에도 염색체 이상이 나타난다. 염색체의 구조와 숫자 변화는 벤젠에 노출된 사람의 림프구와 골수세포에서 일관되게 관찰되었다. 벤젠 취급자 중에서 림프구핵 내의 염색체 변이를 많이 볼 수 있으나 백혈병과의 관계는 확실치 않다.

7.2.13. 발암성

벤젠은 백혈병 유발성이 강한 물질이다(IARC 1982, 1987b). 주로 비림프성(non lymphoid)이나 골수아구성백혈병(myeloblastic)이다. 그러나 때때로 비백혈구성백혈병과 적혈구성백혈병이 생긴다. Delore와 Borgomano (1928)는 2개월 이내에 건강을 해치지 않는 사람이 없을 정도의 고농도 벤젠에 노출된 근로자에서 급성 백혈병이 발생한 것을 처음으로 보고하였다.

미 보건국은 사람과 동물 실험 결과를 토대로 벤젠을 발암물질로 규정하였다. 벤젠을 사용하는 작업장에서 적게는 5년, 많게는 30년 이상 일했던 근로자 중에서 많은 사람이 백혈병으로 사망했다. 벤젠은 골수에 영향을 주어 백혈병을 일으키고 백혈병 중에서도 주로 급성골수성백혈병을 일으키지만 림프성 암도 발생하고 있다. 급성골수성백혈병 이외에 만성 림프구성 백혈병, 골수이형성증후군, 발작성야간성혈색뇨증, 다발성골수종, 호치킨스성림프종, 비호치킨스성림프종 등의 혈액암이 보고되었다.

증례 보고와 역학적 연구를 통해서 벤젠과 급성골수성백혈병의 발생간에 원인적 관련성이 수립되었다(Goldstein, 1988). 그러나 벤젠과 백혈병 발

생간 양-반응에 대한 자료는 거의 없다.

Aksoy 등(1974b)은 1950년대에서 벤젠이 함유된 접착제와 유기용제를 사용한 28,500명의 터키 구두공장 근로자들로부터, 1961년에 재생불량성 빈혈이 처음으로 관찰하였고, 26명의 급성백혈병은 1967년에 관찰하였다. 1~14년 동안(평균 9.7년) 벤젠의 노출농도는 $96 \sim 670 \text{ mg/m}^3$ ($30 \sim 210 \text{ ppm}$)이었다. 일시적으로는 $2,100 \text{ mg/m}^3$ (650 ppm)까지 노출되기도 하였다. 일반인구 집단의 6명과 비교하여 이들의 백혈병 발생율은 10만명 당 13명으로 추정되었다.

Aksoy 등(1987년)은 터키의 벤젠에 노출되는 40개 작업장 231명에서 백혈병과 악성 림프종을 포함하여 5명의 암발생을 보고하였다. 혈액학적으로 14명이 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증을 포함하여 경미한 이상이 있었다.

20년 동안 연료 및 제강공장 6,520명의 근로자로부터 백혈병으로 인한 사망이 3명이 보고되었다(Hurley 등, 1991). 이 보고로 백혈병이 위험도가 낮은 농도에서도 발생한다는 것을 제시하였다. Tsai 등(1983)은 1 ppm이하의 낮은 농도에 노출된 후에 백혈병으로 인한 사망은 없었다고 하였다.

이탈리아의 Main 병원에서 1989년 10월 1일부터 1990년 12월 31일 사이 치료한 AML, CML, MDS 사례에 대한 직업적 화학물질 노출, 조직학적인 형태, 세포유전학적인 평가에서 벤젠노출로 인한 상대 위험도의 증가는 통계학적으로 유의하지 않았다(Ciccone 등, 1993). 벤젠을 노출에 관련하여 3명의 AML, 2명의 CML, 4명의 MDS사례가 확인되었다. 염색체 이상은 AML 환자들에서 검출되었다.

워싱턴 DC의 합대에서 유지 보수작업을 하며 피부와 호흡기를 통해서 가솔린에 노출되는 338명의 근로자 코호트에서 전체 사망자 33명에 대한 SMR은 0.50이었고, 암으로 인한 사망자 9명에 대해서는 0.55이었으며, 발생한 암은 소화기암 1명(SMR=0.22), 호흡기암 2명(SMR=0.33), 남성 생식기암 2명(SMR=1.99), 림프구와 조혈기계 암 3명(SMR=3.63), 기타 암 1(SMR=0.49)이었다. 이 코호트 내의 297명에서 림프구 및 조혈기계

암 3명(SMR=4.22), 백혈병과 무백혈병성 백혈병 2명(SMR=9.6)으로 백혈병과 무백혈병성 백혈병은 통계적으로 유의하게 높았다(Hunting 등, 1995).

누적노출량이 증가함에 따른 백혈병의 표준화사망비(SMR) 증가는 강한 양반응관계를 나타낸다. 즉 40 ppm-year이하까지는 표준화사망비(SMR)가 크게 증가하지 않으나 40 ppm-year이상에서는 SMR이 322에서 6637 (400 ppm-year)까지 계속 증가하는 경향이 보고되었다.

과립백혈구성 백혈병과 림프구성 백혈병(granulocytic and lymphocytic) 가운데 사람에서 인과관계에 대한 가장 일관된 증거는 벤젠 노출과 골수성 백혈병(myeloid leukemia)사이에서 발견되었다(Goldstein, 1988). 벤젠 유도성 범혈구감소증을 가진 환자 44명의 경과를 추적 조사한 연구에서 6명이 후에 백혈병으로 발전되었다(Aksoy와 Erdem, 1978).

벤젠에 의한 재생불량빈혈 환자는 백혈병이 발생할 위험이 매우 크다(벤젠에 의한 혈액학적 이상이 있는 사람 중 10~17%에서 백혈병이 발생하였다). 그러나 벤젠에 의한 백혈병이 재생불량빈혈(범혈구감소증)을 반드시 거치는 것은 아니다.

벤젠노출이 끝난 후부터 백혈병이 발병하기까지 수년의 잠복기가 있다. 암 발생까지의 노출기간은 1년보다 짧을 수도 있으나 대부분 15년 이상이다(최소 0.8년에서 최고 49.6년).

벤젠에 의한 백혈병 발생에는 복합유기용제 노출 여부, 가족력, 개인적인 민감성 등이 중요한 요소로 작용한다.

백혈병 환자는 무력감, 권태감, 식용감퇴, 발열, 뼈의 동통, 피하출혈(피부가 멍드는 것) 등을 호소한다. 치은 출혈, 사소한 외상으로 반상출혈을 일으킨다. 벤젠중독환자에서는 대개 백혈구증다증이 나타나지만 빈혈증, 혈소판감소증, 또는 백혈구감소증이 생기기도 한다. 빈혈증은 통상 정상색소성 및 정상혈구성이다. 망상구수는 이례적으로 낮고, 빌리루빈과 LDH 등 용혈지표는 정상이다. 세포의 형태도 초기에는 정상이며, 중성구수는 감소하고, 림프구의 백분율은 증가한다.

Infante 등(1977)이 1940~1949년 동안 rubber hydrochloride⁴⁾를 생산

하는 3개 공장 748명의 남자 근로자 코호트에서 백혈병의 초과 위험도를 보고하였다. 그리고 Rinsky 등(1981)은 이 코호트를 벤젠 3.2 mg/m³/day(1 ppm/day) 이상에 누적 노출된 1940년부터 1965년까지 고용된 근로자들로 확대하여, 1950년부터 1981년까지 1,165명의 남자근로자들을 128 mg/m³-years(< 40 ppm-years)이하 군, 128 ~ 640 mg/m³-years(40 ~ 200 ppm-years) 군, 640 ~ 1,280 mg/m³-years(200 ~ 400 ppm-years)군, 1,280 mg/m³-years (> 400 ppm-years)이상의 4군으로 나누어서 통계적으로 유의하게 림프구와 조혈성 암(lymphatic and haemopoietic neoplasms)의 위험도가 초과하는 것을 보고하였다(기대사망자수 6.6에 대하여 관찰사망자수 15; SMR = 227, 95% CI, 127-376). 기대사망자수 2.66에 비하여 9명이 백혈병으로 사망하였고(SMR = 337, 95% CI, 159-641), 다발성 골수종으로 4명이 사망하였다(SMR = 398, 95% CI, 110-1047). 백혈병 사망률은 누적 노출농도가 증가함에 따라 증가하였다(4개의 누적노출 군에 따라 각각 2, 2, 2, 3명이 사망하여 SMR은 각각 109, 322, 1186, 6637이었다). 노출 반응 곡선의 형태를 더 조사하기 위하여 Rinsky 등(1987)은 네스티드 사례-대조군 연구(nested case-control study)로 9명 백혈병 사망자를 10명의 대조군과 짝짓기를 하여 벤젠추정농도와 평균노출기간 및 백혈병 사이의 지수합수적인 관계를 개발하였다.

4년 동안 0.3내지 114 mg/m³(0.1 ~ 35.5 ppm)의 벤젠에 노출된 화학공장 594명 근로자에 관한 후향적인 연구에서는 사망률이 통계적으로 유의하게 증가하지 않았(Ott 등, 1978)으나 기대발생율 0.8과 비교하여 골수성 백혈병은 3사례가 있어서 통계적으로 유의하였다($P < 0.05$). 이 코호트에서 어떤 근로자들은 비닐클로라이드(vinyl chloride), 비소(arsenicals) 등 다른 발암성 화학물질에 노출되었다. 이 코호트는 362명이 더 확대되어(Bond 등, 1986b), 골수성 백혈병 사망자가 4명이 보고되어 SMR이 194(95% CI, 52 ~ 488)이었다. 기대사망자수와 관찰사망자수간에 차이는 골수성 백혈병(관찰 사망 4, 기대사망 0.9 ; $P = 0.01$)에서만 통계적으로 유의하였다.

4) a product made from natural rubber suspended in benzene

Wong(1987)은 벤젠의 누적노출량과 백혈병 및 모든 림프구성 암으로 인한 사망률 사이에 유의한 양-반응관계가 있다고 하였다. 벤젠에 지속적으로 노출되는 3,536명의 사망률을 벤젠에 노출되지 않는 같은 공장의 3,074명과 비교하기 위하여 노출군을 누적노출량에 따라 $48 \text{ mg/m}^3\text{-years}$ (15 ppm-years)이하 군, $48 \sim 192 \text{ mg/m}^3\text{-years}$ ($15 \sim 60 \text{ ppm-years}$) 군, $192 \text{ mg/m}^3\text{-years}$ (60 ppm-years) 이상 군으로 구분하였을 때, 노출농도가 증가함에 따라서 림프성 및 조혈성 암(lymphatic and haemopoietic cancers)의 SMR이 증가해 보였다(SMR = 35, 91, 147, 175, $P = 0.02$). 백혈병에 대한 각각의 SMR은 0, 97, 78, 275($P = 0.01$)이었다. 6명의 백혈병 사망자 가운데 급성골수성백혈병은 없었다. 누적 벤젠노출량과 비호지킨 림프종과의 노출-반응관계는 통계적 유의성이 경계치에 해당되었다.

미국에서 벤젠을 다량으로 사용하는 화학공장에 1947년과 1960년 사이에 1년 이상 근무한 259명 남자 근로자들에 대한 1977년까지 추적 조사한 후향성 코호트 사망률 연구(Decoufle 등, 1983)에서 림프계와 조혈계의 악성종양에 대한 위험도가 통계적으로 유의하게 높았다(SMR=377; 95% CI 109-1024, 4명 사망). 백혈병과 다발성 골수종에 대한 특이 사망률(specific mortality)에 대한 SMR의 증가는 통계적으로 유의하지 않았다. 이들 사망자 가운데 3명은 백혈병이었고 1명이 다발성 골수종이었다.

네덜란드에서 1945년과 1965년 사이에 최소한 6개월 이상 코크스 공장⁵⁾과 부산물공장에 근무하는 5,639명의 근로자 및 질소고정공장에서 일하는 5,740명의 비교군에 대한 조사에서(Swaen 등, 1991), 부산물 공장에서 일하는 근로자들의 백혈병에 대한 SMR은 85(7사망)이었고, 코크스 오븐 공장에서 일하는 근로자는 163(6사망)이었으며, 비교군에서는 135(13명)이었다.

Hurley 등(1991)은 영국의 27개 코크스 공장 근로자 6,520명의 사망률에 대한 조사에서 14개 공장의 노출농도는 0.6 이하에서 22 mg/m^3 ($<0.19 \sim$

5) 코크스 오븐 근로자(Coke-oven workers)와 코크스 부산물 공장에서 일하는 근로자들은 낮은 농도의 벤젠에 노출되고 있다.

7 ppm)이었고, 나머지 13개 공장의 노출농도는 $48 \text{ mg/m}^3 (< 0.19 \sim 14.99 \text{ ppm})$ 으로 백혈병에 의한 사망률은 14개공장은 $\text{SMR} = 98 (95\% \text{ CI } 2-557, 1 \text{ 사망})$, 13개공장은 $\text{SMR} = 76 (95\% \text{ CI } 2-429, 1 \text{ 사망})$ 이었다.

중국에서 벤젠에 노출된 233개 공장의 28,460명 근로자들의 후향성 코호트 연구에서 백혈병이 30명(급성 23명, 만성 7명)이 발견되었고, 이에 비하여 83개 기계생산공장의 28,257명의 코호트에서는 4명이 발견되어(Yin 등, 1987, 1989), 노출군에서 백혈병에 대한 사망률은 10만명 당 14명이었고 비노출군에서는 2명이었다($\text{SMR}, 574; P < 0.01$). 사망률은 특히 유기물 합성, 페인팅, 고무제품 생산에 고용된 근로자들에서 높았다. 이전에 벤젠에 중독된 경험이 있었던 사례에서 백혈병에 대한 사망률은 $701/100,000 \text{ person-years}$ 이었다. 백혈병이 있는 작업장의 평균 기중농도는 $10 \sim 1,000 \text{ mg/m}^3$ 까지 다양하였으나, 대부분의 장소에서 평균농도는 $50 \sim 500 \text{ mg/m}^3$ 이었다. 모든 악성종양에 대한 사망률은 비교군($55/100,000$)에 비하여 노출군($123/100,000$)에서 높았다. 벤젠 노출 남성근로자에서 폐암($\text{SMR} = 231$)은 통계적으로 유의하게 위험도가 높았다(Yin 등, 1989). 그러나 흡연의 교란효과에 대한 구체적인 언급이 없었다.

이탈리아 플로렌스 구두공장 남성근로자 1,008명에서 재생불량빈혈($\text{SMR} = 1,566$, 사망 4명)과 백혈병($\text{SMR} = 400$, $95\% \text{ CI}, 146-870$, 사망 6명)에 대한 위험도는 통계적으로 유의하게 높았다. 1950년 1월 이후 고용된 근로자들이 코호트에 포함되었고 구성원은 1984년까지 추적조사 하였다. 작업장 측정자료는 보고되지 않았다. 최대 벤젠농도에 노출된 기간은 1953~1962년 사이로 추정되었다. 벤젠의 양은 하루 약 30 g으로 추정하였다(Paci 등, 1989).

영국에서 1950~1975년 사이에 1년 동안 8개 정유공장에서 일한 34,781명 근로자들에서 백혈병으로 인한 사망률의 증가는 없었다(Rushton과 Alderson, 1981). 이 코호트에서 벤젠 노출과 백혈병과의 관련성을 조사하기 위한 네스티드 사례-대조군 연구(Rushton과 Alderson, 1981b)를 실시하기 위하여 36명의 백혈병 환자를 작업력에 따라서 저, 중, 고의 벤젠 노출

군으로 할당하고 대조군과 짝짓기를 하였을 때, 중과 고노출군을 합한 것과 저노출군간의 비교에서 통계적으로 유의하게 상대위험도가 증가하였다 (RR = 3.0, 95% CI, 1.2-7.2).

Tsai 등(1983)이 1952년과 1978년 사이에 미국의 석유정유공장에 고용된 454명 근로자들에서 백혈병으로 인한 사망은 없었다고 보고하였다. 이때 기대사망자수는 0.4였다. 정유공장 전체에서 벤젠의 노출농도의 중앙값은 0.45 mg/m^3 (0.14 ppm)이었고, 1973년과 1982년 사이에 이루어진 기중농도측정에서 1,394개의 시료 중에 단지 16%만이 3.2 mg/m^3 (1 ppm)을 초과하였다. 벤젠관련 부서에서 노출농도의 중앙값은 1.7 mg/m^3 (0.53 ppm)이었다. 혈액검사결과 관련지수(백혈구수, 적혈구수, 혈수판수, 혈색소, 혈구용적치, 응고시간과 출혈시간)의 의미있는 변화는 보고되지 않았다.

비록 증례수가 적기는 하지만 다발성 골수종으로 인한 사망도 많아진다. 벤젠에 만성 노출되는 것은 다발성 골수종(SMR 409 : 이것은 1987년 OSHA PEL/TWA를 10 ppm에서 1 ppm으로 낮추는 계기가 됨)과 림프종도 발생시킨다.

벤젠에 의해서 백혈병이 생기는 이외에도 설치류에서 Zymbal gland의 암, 구강암, 간암, 그리고 유방암과 림프구성 신생물이 생긴다.

결론적으로 이제까지의 결과를 요약해 보면 벤젠이 인간에게 발암작용을 나타낸다는 정확한 기전은 아직 밝히지 못했지만 몇몇 사례와 동물실험 결과를 종합해 보면 발암물질임은 명백하다 할 수 있다.

8. 노출기준

8.1. 기중 노출기준

노동부는 2002년 5월 8일에 2001년 10월에 벤젠을 취급하는 D산업의 50대 근로자가 백혈병으로 사망하는 등 국내에서는 그 동안 모두 10명의 벤젠 직업병 환자가 발생하여, 앞으로 벤젠을 취급하는 근로자의 직업병발생을 예방하기 위해 벤젠의 작업환경 노출기준을 현행 10 ppm에서 선진국 수준인 1 ppm으로 10배 강화하는 내용으로 관련 고시를 개정, 유예기간을 거쳐 2003년 7월부터 적용키로 했다.

이에 따라 우리나라의 벤젠의 기중 허용기준은 8시간 시간 가중 평균(TWA)으로 10 ppm에서 1 ppm으로 강화되었다.

8.1.1. 노출기준(TLVs) 변화

8.1.1.1. ACGIH

1946년 : MAC-TWA, 100 ppm

1947년 : MAC-TWA, 50 ppm

1948-1956년 : TLV-TWA, 35 ppm

1957-1962년 : TLV-TWA, 25 ppm

1963-1976년 : TLV-Ceiling, 25 ppm ; Skin

1974년 : *Proposed* : TLV-TWA, 10 ppm ; Skin

1975년 : *Proposed* : TLV-TWA, 10 ppm ; A2, Suspected Human
Carcinogen ; Skin

1976년 : *Proposed* : TLV-STEL, 25 ppm

1977년 : TLV-TWA, 10 ppm ; A2 ; Skin

1978년 : 피부 표기 삭제(Skin notation withdrawn)
 1978-1979년 : TLV-TWA, 10 ppm ; A2
 1980-1986년 : TLV-TWA, 10 ppm ; STEL, 25 ppm ; A2
 1985년 : *Proposed* : Withdraw TLV-STEL
 1987-1996년 : TLV-TWA, 10 ppm ; A2
 1990년 : *Proposed* : TLV-TWA, 0.1 ppm ; A1, Confirmed Human
 Carcinogen ; Skin
 1994년 : *Proposed* : TLV-TWA, 0.3 ppm ; A1 ; Skin
 1996년 : *Proposed* : TLV-TWA, 0.5 ppm ; TLV-STEL, 2.5 ppm ;
 A1 ; Skin
 1997년-현재 : TLV-TWA, 0.5 ppm ; TLV-STEL, 2.5 ppm ; A1 ;
 Skin

8.1.1.2. 노출기준의 변화

벤젠에 노출된 근로자에서 혈액학적 이상소견이 나타난다는 첫 사례는 약 100년 전인 1897년 프랑스 학자에 의해서 보고되었고, 벤젠과 백혈병과의 관계를 밝히는 연구는 1928년에 보고되었다. 따라서 미국에서는 1971년부터 벤젠에 대한 허용기준을 설정하여 관리하고 있다. 허용기준 설정 당시에는 10 ppm으로 하였는데, 1978년에 다시 산업안전보건청(OSHA)에서 1 ppm으로 낮추었다가 연방대법원의 결정에 따라 1980년에 다시 10 ppm으로 환원되었다. 1980년대 초반까지 대부분의 선진국에서도 벤젠의 노출기준 또는 허용기준을 10 ppm으로 하였으나, 1 ppm에서 10ppm 사이에서도 백혈병의 발생이 증가한다는 역학적인 보고로 인해 1980년대 후반에 1 ppm으로 낮추었다. 미국도 1987년에 다시 1 ppm으로 낮추었다. OSHA는 벤젠의 위험도를 1 ppm에 평생 노출된 근로자 1,000명당 10명의 백혈병 환자가 발생한다고 추정하였다. Nicholson(1989)에 의하면 이 기간 동안에 9,600명의 미국 근로자들이 1 ppm에서 10 ppm 사이로 노출되었고, 이로

인해 30명에서 490명의 근로자들에게 벤젠에 의한 재생불량빈혈이나 림프종도 다수가 발생할 것으로 예상하였다.

현재 일본을 제외한 대부분의 선진국에서 벤젠의 허용기준은 1 ppm 또는 그 이하로 낮추어서 관리하고 있다. 우리나라는 일본과 마찬가지로 10 ppm을 노출기준으로 사용하고 있다가 2003년 7월부터 1 ppm으로 강화된 기준이 적용된다. 이는 그 동안 10 ppm 이하로 노출되었을 것으로 추정되는 근로자들에게서 벤젠에 의한 골수이형성증후군, 다발성골수종, 백혈병 등이 발생하였기 때문이다.

일본에서도 1998년에 산업의학전문가들이 토론을 통해 벤젠의 관리기준을 10 ppm에서 1 ppm으로 낮추자고 제안해 놓고 있다.

8.1.2. 노출기준 비교

한국(TLV; 노동부 2002)	: TWA 1 ppm(3.2 mg/m ³)	발암성: A2
미국(TLV; ACGIH 2001)	: TWA 0.5 ppm (0.3 mg/m ³)	STEL: 2.5 ppm
		발암성: A1
미국(REL, NIOSH)	: TWA 0.1 ppm	STEL ppm
미국(PEL; OSHA 1988)	: PEL 1 ppm	
미국(NRC; 1986)	: 1-hour EEGL: 50 ppm	
	24-hour EEGL: 2 ppm	
독일(DFG 1993)	: TRK 2.5 ml/m ³ , 8 mg/m ³ (피부)	
영국(MEL; COSHH 1994)	: TWA 5 ppm, 16 mg/m ³	
스웨덴(1992)	: TWA 0.5 ppm	STEL 3 ppm
일본(관리농도)	: 10 ppm	
IDLH	: 3,000 ppm	

8.1.3. 노출기준(TLV) 설정근거

ACGIH에서는 2001년도에 직업적 노출에 의하여 백혈병 발생을 최소화 할 수 있도록 하기 위하여 TLV-TWA 0.5 ppm(1.6 mg/m^3)과 STEL 2.5 ppm (8 mg/m^3)을 권고하고 있다. 벤젠액체의 경피흡수를 제한 할 수 있지만, 직접접촉에 의한 경피흡수량을 고려해야 하기 때문에 피부를 표기(skin notation)하였다. 직업적인 벤젠노출은 백혈병 발생원으로서 A1(confirmed human carcinogen)을 표기하였다. TLV-STEL 2.5 ppm은 벤젠의 양-반응 혈액독성 때문에 백혈병의 초과위험도로부터 보호하기 위하여 권고한 농도이다. A1이 표기된 모든 물질로부터 근로자들은 적절하게 보호받아야 한다. 이를 위해서 노출장소에서 충분히 제거할 수 있는 설비를 갖추어야 하고, 모든 침입경로에서 가능한 최소한의 농도를 유지할 수 있도록 관리하여야 한다.

OSHA의 1 ppm은 안전 또는 무장해의 기준이 아니고 일반적으로 채택하고 있는 최저수준이다. OSHA의 기준은 자동차 정비공장 또는 1% 이하의 벤젠 혼합 용액을 사용하는 작업에는 적용하지 않고 있다.

IDLH은 3000 ppm이었으며 이는 Patty의 보고서에서 보통의 사람이 3,000ppm에 한번 노출 시에 30분에서 1시간동안 견딜 수 있다는 내용을 근거로 하였다..

NIOSH에서 REL을 0.1 ppm TWA와 1 ppm STEL로 권고하고 있는데, 이는 벤젠이 직업성 발암유발인자라는 점을 고려한 것이다.

8.2. 생물학적 모니터링

지표	측정시간	생물학적 노출지수	비고
BEI(ACGIH,1994) :			
요중 총페놀 배설량	작업종료 후	50 mg/g Cr	대조농도, 비특이적
호기중 벤젠농도	다음 작업시작 전		
혼합호기		0.08 ppm	노출의 지표
종말호기		0.12 ppm	노출의 지표
WHO : 요중 페놀배설량의 정상치는 9.5 ~ 3.6 mg/l(비중 1.024로 보정)이다			
요중 페놀배설량	약 100 mg/l	공기 중 벤젠농도 80 mg/m ³ 에서 8시간 노출 (C X T = 640)	
	약 50 mg/l	3 2 mg/m ³ 에 8시간 노출	
	25 mg/l 이상	벤젠에 노출되었음을 나타냄	
	10 mg/l 이하	벤젠에 노출된 일이 없음을 나타냄	
NIOSH			
요중페놀 배설량	잠정 최고 허용치	45 mg/g 크레아	
	(Lauwerys)	티닌	

8.3. 향후 기준의 방향

전세계적으로 벤젠에 의한 발암성을 인정하는 추세이다. 하지만 아직까지 특정 투여량에 따라서 근로자들에게 질병이 발생하는지의 여부를 명확하게 결정하는 것은 불가능하다. ACGIH가 벤젠의 TLV-TWA 0.5 ppm과 TLV-STEL 2.5 ppm을 정하는데 근거가 된 3개의 연구(Paxton, 1994; Crump, 1994; Schnatter 등, 1998)는 미국의 Pliform Cohort를 대상으로 구축한 모델로 산출한 것이다. 이들 연구에서 구축한 모델에 의하면 평생작업기간(working lifetime) 동안 평균 1 ppm의 벤젠에 노출되는 것은 백혈병 사망률을 증가시킨다는 결론을 얻었으며, TLV-TWA 0.5 ppm이 백혈병의 초과사망률이 없는 농도로 산출되었다.

스웨덴은 이미 1990년대 초부터 TWA 0.5 ppm을 노출기준으로 규정하였으며, 영구도 이러한 제안을 하고 있는 상태이다. 따라서 국내에서도 적

정 벤젠허용기준을 구하기 위한 지속적인 연구가 필요하다.

9. 건강관리

9.1. 건강관리 실무지침

9.1.1. 건강진단 주기

9.1.1.1. 기본주기 및 대상자

벤젠 사용 부서 전체 근로자에 대한 정기건강진단 주기를 1년에 2회로 한다.

9.1.1.2. 집단적 주기 단축 조건

다음의 어느 하나에 해당하는 경우에는 정기건강진단 주기를 1년에 2회 이상 할 수 있도록 한다.

- ① 1년 이내에 시행된 작업환경 측정결과 벤젠 기중농도가 TWA의 1/2 이상인 경우
- ② 벤젠에 의한 D1 판정자가 발견된 경우
- ③ C1 판정자가 전회의 특수건강진단과 비교하여 현저하게 증가한 경우

9.1.1.3. 배치전 건강진단 후 첫 번째 건강진단

2개월 이내에 근로자 개별적으로 실시하되, 배치전 건강진단 실시 후 2개월 이내에 사업장의 집단 정기건강진단이 실시될 예정이면 그것으로 대신할 수 있다.

9.1.2. 배치전 건강진단

9.1.2.1. 배치전 건강진단 항목

9.1.2.1.1. 필수항목

- ① 작업경력조사
- ② 과거력 : 혈액 및 골수 관련 과거 질병이나 이로 인한 약물사용
- ③ 자각증상조사 : 무력감, 권태감, 식욕부진, 코, 잇몸 또는 피하출혈 등
- ④ 임상진찰
- ⑤ 임상검사 :
 - 혈색소량, 혈구용적치, 적혈구 수, 백혈구 수, 혈소판 수
 - ALT, AST
 - 요잠혈, 단백뇨 검사
 - HBsAg, HBsAb(기존 검사 결과 확인 후, 필요시)

9.1.2.1.2. 선택항목 (현병력 및 과거력에서 의심이 되는 경우)

- ① 신기능검사 : 혈뇨(요침사 현미경검사), 크레아티닌, BUN
- ② 간기능 검사 : 콜레스테롤, 총단백/알부민, 총 빌리루빈, AP, GGT
- ③ 간염 관련 검사 : HBeAg, HBcAb, anti-HCV, anti-HAV, HCV-DNA
- ④ 혈액도말검사

9.1.2.2. 산업의학적 평가

9.1.2.2.1. 업무적합성 평가

코드	건 강 구 분
가	현재의 조건하에서 작업수행 가능
나	‘라’에 열거된 질병이나 기능장애가 현저하지 않은 경우로서 일정한 조건하 (환경개선, 개인보호구착용, 건강진단의 주기를 앞당기는 경우 등)에서 작업을 할 수 있는 경우
다	한시적으로 작업을 할 수 없는 경우(건강상 또는 근로조건 상의 문제를 해결 후 작업가능); ‘라’에 열거된 질병이 있는 사람 가운데 회복 가능한 자
라	건강장애의 악화 혹은 영구적인 장애 발생으로 지속적으로 작업을 할 수 없는 경우 다음 질병이 있는 자 (직업병 및 일반질환 포함) ·알코올 중독자 ·빈혈 및 조혈기계 질환자 · β -thalassemia의 질환을 가진 사람 · 활동성 바이러스성 간염환자

9.1.3. 정기건강진단

9.1.3.1. 정기건강진단 항목

9.1.3.1.1. 필수항목

- ① 작업경력조사
- ② 과거력 : 간장 질환(바이러스성 간염 등), 빈혈, 악성 종양 등의 과거력
- ③ 자각증상조사 : 현기증, 도취감, 어지럼증, 두통, 구역질, 운동실조, 무력감, 피부나 점막자극 증상, 심계항진, 권태감, 식욕부진, 코, 잇몸 또는 피하출혈 등

④ 임상진찰

⑤ 임상검사

- 혈액검사 : 혈색소량, 혈구 용적치, 적혈구수, 백혈구 수, 혈소판 수, 백혈구 diff. count.
- ALT, AST
- 요잠혈, 단백뇨 검사

9.1.3.1.2. 선택항목 (현병력 및 과거력에서 의심이 되는 경우)

① 말초혈액 도말 검사

② 신기능검사 : 혈뇨(요침사 현미경검사), 크레아티닌, BUN

③ 간기능 검사 : 콜레스테롤, 총단백/알부민, 총 빌리루빈, AP, GGT, LDH

④ 간염 관련 검사 : HBsAg/Ab, HBeAg, HBcAb, anti-HCV, anti-HAV, HCV-DNA 중 필요한 것

⑤ 생물학적 노출지표 검사 : 혈중 벤젠, 요중 S-phenylmercaptan, 요중 t,t-muconic acid (작업종료 직후)

9.1.3.2. 산업의학적 평가

9.1.3.2.1. 건강구분

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 : (1) 벤젠에 노출된 것이 인정되며, (2) 간기능, 신기능, 중추신경기능, 혈액학적으로 이상소견이 있으나, (3) D1에 해당되지 않고 관찰이 필요한 경우로서, (4) 명백히 C2는 아니라고 판단될 때.
C2	일반질병으로 진단될 우려가 있어 계속관찰이 필요한자 (요관찰자)
D1	직업병이 의심되어 건강관리가 필요한 자 (요관리자) ※ 판정기준 : (1) 작업장 기중 농도, 노출기간, 취급여부, 호기 중 및 혈중 벤젠농도 등을 고려할 때, 벤젠에 노출된 것으로 평가되고 또는 벤젠 취급 업무에 종사하였던 과거력이 있는자로서, (2) 동 물질에 의한 것으로 추정되는 혈액학적 이상소견이 있고, 혈구감소증에 따른 임상증상(빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증), 급성 신경학적 장애(의식변화, 혼수, 보행장애 등), 백혈병, 범혈구감소증, 재생불량성빈혈, 다발성골수종이 있고, (3) 비직업성 원인의 가능성이 적은 경우.
D2	일반질병이 있어 건강관리가 필요한 자 (요관리자)

업무적합성 평가 : 배치전 건강진단

사후관리 : 특기사항 없음.

※ 수시건강진단 : (1) 근로자가 직업관련성을 의심하는 혈액학적 이상, 급성 신경학적 장애(의식변화, 혼수, 보행장애 등) 등의 증상 및 증후를 호소하는 경우에 있어 보건관리자, 산업보건(사업장내 의사), 또는 건강진단기관 의사가 필요하다고 판단할 경우, (2) 기타 산업안전보건위원회, 노동사무소, 노사위원회의 요청이 있는 경우 등에는 주기단축의 개념과는 달리 수시건강진단의 형태로 실시할 수 있다.

9.2. 사후관리(의학적 감시활동)

9.2.1. 개요

감시활동은 조혈기계에서의 병리학적인 변화를 일으키는 벤젠의 주요영향이 범혈구감소증, 재생불량성빈혈, 백혈병과 같은 임상적으로 들어나는 말초혈액의 변화를 반영하는 것이다. 즉, 의학적 감시체계는 백혈병의 초기징후들(비록 항상 활용할 수 없을 지라도)로서 혈액지수(blood indices)를 규칙적으로 관찰하는 것으로 설계된다.

벤젠에 노출되는 작업에 배치될 때에는 즉시 초기 조사를 해야 하고 그 이후에 6개월 주기로 검사를 실시해야 한다. 배치전 건강진단에서 병력조사, 신체검사와 혈소판수, 백혈구의 감별계수를 포함하여 각종 혈구수를 검사한다. 벤젠의 노출량과 혈액학적 소견이 나타나기까지의 평균시간과의 관계가 밝혀지지 않았으므로 작업장의 위생상태가 양호한(예 : 노출허용한계치를 넘지 않는다)라면 1년에 1회씩 정기적으로 건강진단을 시행한다. 고농도의 벤젠에 노출되는 근로자에 대한 여는 3~6개월 간격으로 혈구검사를 시행한다.

혈액이상이나 응급상황에서 의학적 검사를 할 수 있는 설비가 갖추어져야 한다.

혈액학적 지수들이 기준을 벗어나면 혈액학이나 내과의사에게 환자를 의뢰해야 한다. 그러나 철분결핍성이나 엽산결핍성(folate deficiency), 과다월경, 출혈 등에 의한 경우에는 그럴 필요가 없다.

벤젠독성의 증상과 징후는 비특이적이다. 단지 상세한 병력조사와 적절한 조사절차가 증가된 위험에 처한 근로자에 대하여 감별진단과 확진을 하는데 도움이 된다.

9.2.2. 혈액학적 가이드라인

검사는 엄격한 기준에 의해서 수행되어야 한다.

(1) 엄격하게 표준화된 방법에 의하여 인증된 실험실에 의해서 적혈구, 백혈구, 혈소판, 백혈구백분율, 혈구용적치(Hct)와 적혈구지수 등을 검사한다. 적혈구와 백혈구수의 정상범위는 고도, 민족, 성에 영향을 받는다.

검사결과 정상범위를 벗어나거나(특히 감소) 개인의 기저치로부터 감소가 하는 것은 잠재적인 독성을 암시한다. 특히 모든 혈액지표들이 감소하는 경우에는 그렇다. 정상 백혈구수는 약 $7,200/\text{mm}^3 \pm 3,000$ 이다. 흡연자의 백혈구는 정상인보다 2,000 이상 높을 수 있다. 그리고 감염, 알레르기, 어떤 약품들은 백혈구수를 증가시킨다. 정상 혈소판수는 약 250,000이고 정상범위는 140,000에서 400,000까지 이다. 이 범위를 벗어난 혈소판수는 벤젠중독의 가능성을 고려해야 한다.

일반적인 선별검사를 통해서 비정상이 발견되는 것은 벤젠노출 근로자들에게는 매우 중요하다. 그리고 즉각적으로 특수전문의에게 의뢰하는 것이 필요하다.

① 혈소판감소증(Thrombocytopenia).

② 시간경과에 따라 개인에서 백혈구, 적혈구, 혈소판이 감소하는 경향은 일회적으로 비정상소견을 보인 것에 비하여 보다 더 우려할만한 사항이다. 경향을 보는 가장 중요한 점은 기저치나 이전에 실시한 검사와 비교하는 것이다.

③ 혈구분배계수에서 비정상적인 양상이나 배열은 단일세포성분의 비정상보다 더 의미있다. 백혈구수가 적은 것이 다른 혈구세포지수와 관련이 없을 경우에는 정상적인 분포 내에 있을 가능성이 높다. 반면에 백혈구수 감소가 혈소판이나 적혈구수의 감소와 동반된다면, 벤젠중독과 관련이 있을 수 있고, 조사해야할 가치가 있다. 빈혈, 백혈구감소증, 대구증(macrocytosis)이나 비정상적인 백혈구분배계수가

반복검사에서도 확인된다면 혈액내과 전문의에게 의뢰할 필요가 있다.

일상적인 검사에서 비정상이 검출되었다면, 추가검사에서는 비정상의 인과관계를 밝히는데 도움이 될 말초혈액 도말검사와 망상적혈구수를 검사하는 것이다.

망상적혈구의 정상범위는 적혈구의 0.4내지 2.5%(보통은 0.5내지 1.2%, 전형적인 값은 0.8내지 1.0%)이다. 0.4%이하로 망상적혈구가 감소하는 것은 신속한 조사가 필요한 벤젠중독 가능성 있다(다른 특이적인 원인이 발견되지 않는다면). 2.5%이상의 망상적혈구 수준의 증가도 벤젠중독과 관련이 있을 수 있다.

(2) 중요한 검사로 말초혈액 도말검사를 신중하게 하는 것이다. 망상적혈구수의 측정은 신선한 비응고 혈액으로 해야한다. 제한된 상황에서는 EDTA 항응고제를 사용할 수도 있으나, 이때에는 정맥혈에서 채혈한 후에 냉장 온도에서 12시간 내에 도말표본을 만들어야 한다.

(3) 도말검사에서 최소한 관찰해야 할 것을 다음과 같다.

- ① 백혈구의 분할계수
- ② 적혈구에 나타나는 비정상에 대한 기술
- ③ 혈소판의 어떤 비정상에 대한 기술
- ④ 밴드 형성 비성숙 백혈구(전체 분배계수의 10%이상), 후골수세포(metamyelocytes), 골수세포나 골수아세포들을 모든 도말표본에서 철저하게 탐색해야 한다. 핵이 있거나 다핵의 적혈구세포는 보고해야 한다. 거대 혈소판이나 조각난 거핵세포(megakaryocytes)도 보고해야 한다.

중성구 과립세포의 밴드 형성비 증가는 특별한 관심을 두어야 하는 비정상 소견이다. 이것은 다른 원인이 없는 경우(대부분 감염)에 벤젠중독의 초기 경고일 수 있기 때문이다. 똑같이 후골수세포의

출현은 다른 원인이 없는 한 벤젠중독의 가능성을 고려해야 한다. 호염기구 세포수는 정상에서는 전체 백혈구의 2.0%를 초과하지 않는다. 따라서 호염기구세포의 증가는 벤젠중독의 가능성 높은 것으로 간주해야 한다. 호산구세포의 증가는 덜 특이적이지만 만일 전체 백혈구의 6%를 초과한다면 벤젠중독을 의심할 수 있다.

단핵구세포의 전상범위는 2.0내지 8.0%이고 평균 5.0%이다. 약 20%의 근로자들에서 벤젠노출에 의한 지속적인 비정상이 보고되어 지속적인 단핵구증가증을 나타냈다. 정상 백혈구수에서 단핵구수가 10내지 12%이상 증가가 지속되는 소견이나 절대적인 단핵구가 $800/\text{mm}^3$ 을 초과하는 것은 벤젠중독의 가능성으로 간주해야 한다. 벤젠중독의 덜 중요한 지표로서는 말초혈액에서 위(pseudo 또는 후천성)라고 불리는 Pelger-Huet anomaly 소견이다. 이것은 정상인 타원형으로 길쭉한 분절보다는 대부분 두 개의 원형 핵분절(때로는 3개)을 가진 중성구성 과립세포이다. 이것이 유전적으로 생긴 것이 아닌 경우에는 백혈병의 전구징후이다. 그러나 급성골수성 백혈병으로 발진한 환자의 약 2%만이 후천성 Pelger-Huet anomaly이었다. 혈액의 비정상을 조사하기 위해서 요구되는 다른 검사에 대해서는 아래에 논의하겠다. 그러나 그러한 절차는 혈액전문의에 의해서 수행되어야 한다.

도말검사에 의해서 검출할 수 없으나 말초혈액의 sucrose water test로 확인할 수 있는 비일상적인 징후로 일시적인 발작성 야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)이다. 이것은 재생불량성빈혈이 진행되는 기간에 잠복해서 생길 수 있다. 그리고 1년 내지 수년 내에 급격하게 치명적인 골수성백혈병이 뒤따를 수 있다. 급성골수성 백혈병으로 발진한 경우에 1~2%에서나 일어날 수 있는 매우 드문 소견이다. 만일 sucrose water test결과가 양성이라면 더 확정적인 검사는 Ham test이다. 이것은 acid-serum hemolysis test로 알려져 있다.

⑤ 벤젠노출 후에 골수성 백혈병으로 발전한 개인들은 혈액학적 비정상
 의 예비적인 단계를 거쳐서 진행되었을 것이다. 범혈구감소증의 일
 부에 예(순환하는 모든 골수기원 혈구세포의 감소이나 재생불량
 빈혈이라는 용어를 적용할 단계가 아닌 경우)는 백혈병 발생 수년전
 에 앞서서 나타난다. 단일 혈구세포의 억제나 혈소판의 억제는 무형
 성증이나 백혈병의 전조로 나타난다. 벤젠에 노출된 사람에서 둘 이
 상의 세포감소증이나 범혈구감소증은 아직까지는 가역적인 중독상
 태라는 것이다. 비성숙세포(myelocytes, myeloblasts, erythroblasts,
 등)의 출현이나 비정상 세포(pseudo Pelger-Huet anomaly, atypical
 nuclear heterochromatin, 등) 또는 설명이 안되는 백혈구의 증가와
 동반된 범혈구감소증은 다른 것이 입증되기 전까지는 벤젠유도 백혈
 병으로 간주해야 한다. 많은 재생불량빈혈 환자는 혈액에서 다양
 한 5~10%의 골수아세포나 드문 골수아세포와 골수세포소견 그리
 고 20~30%의 단핵구세포 소견을 가지고 있다. 벤젠에 의해서 유도
 된 세포감소증, 범혈구감소증, 재생불량빈혈은 노출이 중단된 후에
 가역적이고 완전하게 회복될 수 있다. 따라서 이러한 소견을 가진
 근로자는 즉각적으로 벤젠노출가능지역으로부터 벗어나도록 해야 한
 다. 경우에 따라서 골수를 검사가 필요할 경우에 그 결정은 혈액내
 과 전문의가 해야 한다.

순환하는 적혈구에서 호염기성 stippling 소견(골수 손상 이후 적혈
 구의 1내지 5%에서 발견됨)은 ringed sideroblasts라고 하는 골수의
 검출은 백혈병으로 발전하는 전구단계로 심각하게 고려해야 한다.

벤지딘 디히드로클로라이드를 사용한 순환혈액과 골수 중성과과립구
 의 과산화효소 염색으로 과산화효소 구성비의 감소나 소실을 확인할
 수 있다. 이것은 백혈병의 초기징후로 보고되었다. 그러나 상대적으
 로 적은 환자에서만 최근까지 연구되었다. 과립구의 과립은 정상적
 으로 강한 과산화효소이다. 백혈구 알칼리포스파타제의 지속적인
 감소는 초기 급성백혈병의 암시하는 것이다. 벤젠노출은 초기에 혈

청 철의 증가를 일으킬 수 있으나 망상적혈구의 감소와 항상 관련이 있는 것은 아니다. 따라서 혈청 철의 연속적인 측정은 적혈구 생성이 지속적으로 억제되는지의 여부를 확인할 수 있는 방법이다.

혈청 철의 측정, 과산화효소(peroxidase)의 측정, 말초 과립구에서 알칼리포스파타제의 활성화 측정 등 대부분의 임상병리실에서 할 수 있다. 과산화효소와 알칼리포스파타제 염색은 일반적으로 백혈병의 의심이 높을 때에 시행한다.

9.2.3. 치료 및 환자관리

벤젠에 급성 노출되면 신선한 공기가 있는 곳으로 옮기고 오염된 피부를 씻는다. 눈은 물로 세척한다. 중추신경계장애는 대중적으로 치료한다. 피부염이 생겼을 때는 피부과 전문의의 치료를 받도록 한다.

만성벤젠중독을 앓고 있는 환자는 더 이상 벤젠에 노출되지 않도록 철저히 조치한다. 특별한 치료법은 없지만 비슷한 다른 혈액질환에 대한 치료법에 준한 치료를 시도한다.

범혈구감소증은 벤젠노출을 중단하면 곧 좋아지지만 이 밖의 다른 변화들은 여러 해 동안 지속된다.

과거에 벤젠 또는 그 밖의 혈액학적 독소에 노출된 경력, 혈액학적 암종의 가족력, 유전성 혈액소 이상을 포함한 혈액 질환, 출혈성 질환, 혈구기능의 이상, 간 및 신 기능 장애, 약물 복용 여부, 음주, 전신 감염증 여부 등을 알아본다.

백혈구의 감별계수를 위시하여 혈구계수를 완전히 하고 의사가 필요하다고 생각하는 모든 검사를 실시한다.

9.2.4. 작업장의 관리조치

벤젠 사업장에서 특수건강진단 결과 유소견자가 발견된 경우에는 다음

의 조치를 취한다.

- (1) 유소건자가 근무하는 작업장의 시설, 설비의 점검
- (2) 당해 근로자의 작업방법, 작업자세등의 검토
- (3) 시설, 설비에 대한 점검 또는 작업방법 등의 검토결과에 따른 조치
- (4) 작업환경측정을 실시하지 않았거나 유소건자 발생원인의 파악을 위해 필요한 경우 등에는 당해 작업장에 대한 정밀 작업환경측정 실시

9.3. 직업병진단

9.3.1. 임상검사

중추신경계 억제 증상이 있을 때는 혈당량을 검사하고 직장온도를 측정한다. 신경학적 정밀검사와 필요한 특수검사를 실시한다.

혈액검사를 철저히 한다. 정상색소성 및 정상혈구성 빈혈증이 심하고 혈소판이 현저하게 감소하였을 때는 혈소판 기능검사를 한다. 골수천자검사는 보통 무세포성이다.

9.3.2. 감별진단

9.3.2.1. 급성중독

급성 중독의 전형적인 증상으로는 두통, 구역, 식욕감퇴, 복부의 불쾌감이 있고 좀더 심한 중독에서는 무력증, 복시, 작업시에 호흡곤란이 생긴다.

주로 대사성 혹은 중추신경계질환에 의한 착란상태 혹은 혼수상태 등 다른 여러 가지 원인에 의한 것을 가려내고, 고농도의 벤젠에 노출된 사실을 증명하여야 한다(요중 페놀배설량, 호기중의 벤젠량 측정).

급성노출로 인하여 전신착란상태를 초래하였을 때에는 저혈당증, 고혈당증, 뇌혈관장애, 일과성 빈혈증세, 두부손상, 간질발작 후의 전신착란, 히스테리, 열중증, 약물남용, 중독성 뇌질환, 뇌막염 또는 뇌염 등과 감별한

다.

9.3.2.2. 만성중독

벤젠중독의 초기증상과 징후는 다양하며 관심의 대상이 아닐 수도 있으며 비특이적이다. 두통, 어지러움증 식욕저하와 같은 주관적인 증상 호소는 처음 또는 뒤에 일어난다. 빈맥과 저혈압, 빈혈의 출현은 호흡곤란과 과도한 피로 등의 주관적인 증상호소를 동반할 수 있다. 코와 잇몸, 점막의 출혈과 자색반(purpuric spots, small bruises)이 생기는 것은 상태가 진행되었을 때에 나타난다.

백혈구감소증과 빈혈 및 혈소판감소증의 단일 또는 복합 임상적 증거는 초기징후들 사이에서 자주 보고되었다. 그러나 벤젠중독에 의한 전형적인 혈액모습(blood picture)은 없다. 골수는 모든 상황에서 정상, 무형성(aplastic), 과증식성(hyperplastic)일 수 있다.

장기간 벤젠노출에 따른 효과의 개시는 실제노출이 끝난 후 수개월에서 수년동안 지연될 수 있고 벤젠노출과 관련성 또는 확인은 직업력을 통해서 찾아야 한다.

벤젠독성과 관련이 없는 것으로 알려진 혈액질환과 다른 원인에 의한 이차적 혈구감소증을 가려낸다. 통상 혈액학적 특수검사를 할 필요가 있다. 비특이성 혈구감소증과 백혈병은 임상적으로 벤젠노출에 의해서 야기되는 것과 구별하기 어렵다. 직업적으로 발병하였음을 확인하는데 벤젠노출의 기록이 필수적이며, 특히 다음과 같은 사실이 확인되어야 한다.

- ① 벤젠노출량이 혈구감소증을 일으킬 만큼 높고
- ② 백혈병에 앞서서 골수장해가 있었고
- ③ 혈액 중에 비정상적 세포계열이 존재한다.

(1) 재생불량성빈혈의 경우

벤젠에 만성적으로 노출되면 골수세포의 증식이 억제되어 범혈구감소증

이 생기면서 증상이 나타난다. 혈구용적치가 감소하면 안면이 창백해지고, 숨이 차고, 무력감을 느낀다. 혈소판 감소증이 생기면 점상출혈과 자색반이 생긴다. 중성구가 감소하면 감염증과 유통성 구내염이 생긴다.

전형적인 변화는 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 또는 빈혈증이나, 때로는 이들이 겹쳐서 범혈구감소증이 나타난다. 초기단계에는 다른 증상이 나타나기에 앞서서 혈액의 각 혈구 성분의 수가 증가하기도 한다. 마취작용과 자극작용이 계속 노출됨에 따라 범골수병변(panmyelopathy) 혹은 재생불량빈혈을 일으킨다. 재생불량빈혈은 만성적인 벤젠중독의 고전적인 사인이다. 골수의 기능억제를 초래할 정도로 고농도의 벤젠에 노출된 근로자는 혈액학적 변화가 없더라도 건강이 좋지 않음을 호소한다. 재생불량빈혈의 50%는 특발성이다. 전리방사선과 클로람페니콜(chloramphenicol), 페닐부타존(phenylbutazone) 및 알킬화제제 등 약품에 의해서도 발생한다. 재생불량빈혈일 때에는 보통 가슴골부위의 압통, 지라종대, 간종대 또는 임파선종대 등이 나타나지 않는다.

(2) 백혈병의 경우

백혈병이 발생하였을 때 특별한 원인 없이 일차성으로 온 것인지, 벤젠 등의 화학물질이나 방사선 노출에 의해 발생한 이차성인지를 구별하기는 쉽지 않다. 벤젠에 노출되었다고 해서 모두 백혈병이 발생하는 것은 아니고, 성, 연령, 가족적 요인 등에 따라 질병에 대한 감수성이 다르다. 실제로 벤젠을 같이 사용하였던 부부에서 부인은 6개월만에 재생불량빈혈을 일으켰지만, 남편은 14년까지도 혈액학적 이상이 나타나지 않았다는 보고도 있다. 염색체 검사에서 서로 다른 소견을 나타낼 수 있다. 즉 벤젠에 노출되어 조혈기장해가 생기는 경우 염색체 검사에서 5번이나 7번의 결손을 나타내는 경우가 많다. 이차성 백혈병에서는 85~95%에서 5번이나 7번의 결손이 생기나 일차성 백혈병에서는 4% 정도에서만 5번이나 7번에 이상이 생긴다고 알려져 있다.

급성골수성 백혈병은 혈액, 골수 및 조직에 조혈기계의 악성종양세포가

침착하는 질병이다. 미국에서는 급성골수성 백혈병이 연간 10만명당 2.3명이 발생하고 여자보다는 남자에서 더 많이 발생하며 연령에 따라 발생률이 증가한다.

우리나라는 정확한 발생률을 알 수 없지만 1999년 암등록자료에 의하면 2,368건의 조혈계 및 세망내피계 암 중 남성이 1,349명(57.0%)인데, 조직학적으로 전체의 43.5%인 1,031명이 골수성 백혈병이었다. 급성골수성 백혈병의 원인으로는 유전, 방사선, 화학물질과 기타 직업적 요인, 약물 등이 알려져 있다. 바이러스감염도 원인으로 알려져 있으나 아직 직접적인 증거는 없다. 유전적으로 다운증후군(염색체 21번 이상), 파타우(13번 염색체 이상) 등 여러 질병에서 급성골수성 백혈병의 발생률이 증가하는 것으로 알려져 있다. 방사선 피폭에 의해서도 백혈병의 발생이 증가한다. 화학약품으로는 벤젠이 백혈병의 발생을 증가시키며, 기타 흡연, 석유화합물, 에틸렌옥사이드, 농약 등에 노출되는 경우 백혈병이 증가하는 것으로 알려져 있다. 악성종양의 치료에 사용되는 항암제도 백혈병의 발생을 증가시킬 수 있다.

(3) 비호지킨 림프종의 경우

악성림프종은 주로 림프성 조직에 있는 세포가 악성으로 전환되는 것이다. 악성림프종의 주된 두 형태는 비호지킨림프종과 호지킨병이다. 이들 두 종양은 세망내피계 기관에 침윤하지만 생물학적 및 임상적으로 별개의 질환이다. 비호지킨림프종은 미국에서는 매년 약 4만명의 환자가 발생하며 이 수는 점점 증가추세에 있는 것으로 보인다. 환자의 전체 수는 일부 흔한 고형암에 비하여 적지만 20~40세 연령에서는 가장 흔한 악성종양이다. 따라서, 매년 이 질환으로 사망하는 환자의 수는 종양으로 인한 사망자 수 전체의 4위를 차지하고, 최근 AIDS의 발생빈도가 증가하면서 비호지킨림프종의 증례는 현저히 증가하고 있다.

우리나라에서는 정확한 발생빈도는 알 수 없으나 암등록 자료에 의하면 1999년 림프절암 발생 등록자 954건 중 비호지킨림프종은 34건, 1997년에

는 869건 중 26건이나 다른 부위에 발생한 암에서도 조직학적으로 비호지킨림프종인 경우가 상당 수 있다. 통계청의 사망원인 분석자료에 의하면 비호지킨림프종으로 사망한 사람이 1999년 826명(남성 519명), 1998년 495명(남성 323명), 1997년 710명(남성 455명)으로 인구 10만명 당 각각 1.7명, 1.1명, 1.5명 사망하였다.

발병원인은 정확히 밝혀져 있지 않지만 발생빈도 증가와 관련이 있는 질환 및 요인으로는 크게 선천성 면역결핍 질환(Klinierfelter 증후군, Chediak-Higash 증후군, 혈관확장성 운동실조 증후군, Wiscott-Aldrich 증후군), 후천성 면역결핍 질환(의인성 면역억제, 후천성 면역결핍 바이러스 감염, 후천성 저감마글로블린혈증), 자가면역 질환(Sjogren 증후군, 복부 "스프루우", 류마치스 관절염 및 전신성홍반성낭창), 화학물질과 약제노출(페니토인, 방사선, 화학요법과 방사선의 복합치료의 기왕력) 및 바이러스 질환(Epstein-Barr 바이러스, 인체 T 세포 백혈병 바이러스) 등으로 알려져 있다.

벤젠노출과 림프 조혈계암과의 관계에 대한 역학적 연구는 무수히 많다. 많은 연구 중에 최근에 방법론적으로 타당도와 신뢰도가 가장 높은 연구로 인정받고 있는 것이 중국에서 벤젠에 노출되는 근로자를 대상으로 한 대규모 코호트연구이다. 이 코호트연구는 코호트 구축 후 많은 연구결과를 발표하고 있는데 가장 큰 성과는 벤젠 노출량과 림프 조혈계암과의 관계를 밝힌 것과 기존의 연구들이 벤젠 노출과 비림프구성 백혈병 증가의 관계에 대해 연구하였던 것에 비하여 이 코호트는 벤젠 노출과 거의 대부분의 림프 조혈계암이 관계가 있음을 밝히고 있다. 이 연구에서 벤젠 노출과 비호지킨림프종의 관계에 대해서는 10년 이상 노출된 근로자에서 비호지킨림프종의 발생위험도가 4.2배(95% 신뢰구간 1.1-15.9) 높고, 최근의 노출보다는 진단 10년 전의 노출이 발병에 더 중요한 역할을 하는 것으로 되어 있다). 또, 최근에 발표되고 있는 많은 연구들이 저농도 벤젠 노출과 림프 조혈계암과의 관계에 대한 주제를 연구하고 있는데 벤젠 노출량보다는 벤젠 노출기간이 림프조혈계암의 발병에 중요하다고 밝히고 있다.

9.3.3. 감수성

임산부와 벤젠대사와 관련이 있는 간 또는 콩팥의 기능장해를 일으킬만한 혈액질환과 만성질환을 앓고 있는 사람은 감수성이 높다.

9.3.4. 업무상 질병인정기준

[벤젠으로 인한 중독 또는 그 속발증]

가. 벤젠에 노출되는 업무에 종사하고 있거나 종사한 경력이 있는 근로자에게 다음의 1에 해당되는 증상 또는 소견이 나타나는 경우에는 이를 업무상 질병으로 본다. 다만, 혈액질환의 경우에는 소화기질환, 철분결핍성 빈혈 등 영양부족 및 만성 소모성질환 등 다른 원인에 의한 경우에는 그러하지 아니하다.

- (1) 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증
- (2) 급성 또는 만성 피부염

나. 1 ppm 정도의 농도에 10년이상 노출된 경우 또는 도장작업에 10년이상 직접 종사한 경력이 있는 근로자에서 다음의 1에 해당하는 조혈기계암에 해당되는 증상 또는 소견이 나타나는 경우에는 이를 업무상 질병으로 본다. 다만 벤젠의 누적노출량이 10 ppm 이하라는 확실한 노출력이 있는 경우 이를 제외한다.

- (1) 백혈병
- (2) 골수이형성 증후군
- (3) 다발성 골수종
- (4) 재생불량 빈혈

다. 대량 또는 고농도의 벤젠증기를 흡입하여 두통, 현기증, 구역, 구토, 흥분압박감, 흥분상태, 경련, 섬망, 혼수상태 기타 급성중독증상이 나타나는 경우에는 이를 업무상 질병으로 본다.

9.4. 응급조치

9.4.1. 흡입하였을 때

대량의 증기를 흡입하였을 때는 즉시 신선한 공기가 있는 곳으로 옮긴다. 호흡이 멎었을 때는 인공호흡을 한다. 보온에 유의하고 쉬게 한다. 즉시 의상의 치료를 받도록 한다.

9.4.2. 섭취하였을 때

위의 내용물을 토하게 하지말고 즉시 의사의 치료를 받도록 한다.

9.4.3. 눈에 들어갔을 때

즉시 위아래 눈꺼풀을 뒤집으면서 많은 물로 씻는다. 이 물질을 취급할 때는 콘택트 렌즈를 끼지 말 것.

9.4.4. 피부에 묻었을 때

즉시 오염된 옷을 벗기고 비누 또는 연성세제로 씻은 다음 의상의 치료를 받도록 한다.

10. 작업환경관리

벤젠 및 1V/V% 이상의 벤젠을 함유하는 제품을 취급하는 모든 산업장에서는 ILO협약 136호(1971) 권고 144호(1971)를 적용토록 되어 있다. 벤젠 대신에 유해성이 적은 대치물을 강구하여야 한다.

- ① 유해한 작업공정은 가능한 한 밀폐한다.
- ② 벤젠 증기를 제거하기 위한 국소 배기장치를 설치한다.
- ③ 호흡기 또는 피부를 통해서 흡수되는 것을 막기 위하여 개인 보호구를 사용한다.

벤젠에 의한 건강장해를 예방하는 가장 좋은 방법은 벤젠을 사용하지 않는 것이지만, 석유화합물을 쓰는 한 불가피하게 벤젠에 노출될 수밖에 없다. 따라서, 가능하면 노출을 최소한으로 줄이는 것이 벤젠에 의한 백혈병 등을 예방하는 방법이다.

첫번째, 벤젠의 노출기준을 현재의 10 ppm에서 1 ppm 이하로 줄여야 한다. 그동안 10 ppm이하에서 백혈병 발생 여부에 대한 논란이 있었지만, 이미 선진각국의 연구에서 백혈병 발생 위험이 증가한다는 역학 연구가 있어서 노출기준을 0.5 ppm으로 정한 국가도 있으며, 0.1 ppm으로 낮출 것을 권고하고 있다.

두번째, 벤젠이라고 알려진 물질을 사용하는 근로자들은 물론 벤젠이 함유되어 있는지 모르고 있는 경우가 많으므로 솔벤트나 신너 등을 사용하는 근로자에 대한 교육과 관리를 철저히 해야 한다. 이미 벤젠이 함유되었다고 하는 물질을 사용하는 경우 작업자들이 보호구를 착용하고 노출을 최소화하려는 노력을 시도하지만, 벤젠이 함유되어 있는지를 모르는 경우는 전혀 자기보호 노력 없이 작업을 하여 벤젠에 노출될 위험성이 더 커지기 때문이다.

세번째, 벤젠에 노출되는 근로자에 대한 모니터링을 강화하는 것이다. 현재의 법적 기준대로 매 6개월마다 혈액검사를 실시하고, 혈액검사에서 조금이라도 의심스러운 소견이 나오면 즉시 노출을 중단시키고 정밀진단을

실시하여야 한다. 동시에 작업환경에 대한 재평가를 통해 노출농도를 최소한으로 줄여야 한다.

혈액검사에서 이상소견이 나왔는데도 다른 원인에 의한 빈혈의 소견이 확실하지 않는다면 노출을 중단시켜야 한다.

생물학적 모니터링방법으로도 현재 사용하고 있는 요중 페놀보다는 저농도 노출을 찾아낼 수 있는 요중 뮌콘산이나 요중 페닐메르캅톤산을 분석하는 것으로 바꾸어야 한다.

마지막으로 체계적인 조사를 통해 실제로 많이 노출되는 위험군을 찾아 집중적인 관리를 해 주어야 한다. 1993년에 실시된 작업환경실태조사에서 벤젠을 제조하거나 사용하여 발생하는 사업장의 수는 313개소이고, 이때 노출되는 근로자의 수는 4,496명으로 조사되었다. 1999년의 작업환경실태조사에선,^s 제조14개 사업장에서 근로자수 439명, 사용하는 사업장 91개에서 근로자 1,176명, 발생하는 사업장 8개에 근로자 250명이었다.

10.1. 대처

10.1.1. 벤젠의 대체사용

벤젠은 노동부고시 "화학물질 및 물리적인자의 노출기준"에서 1일 작업시간 동안의 시간가중평균 노출기준 1 ppm(3 mg/m³) 및 발암성 추정물질로 분류하고 있으므로 벤젠보다 건강장해가 적은 물질을 우선적으로 조사, 검토하여 대체가 가능하면 저독성물질 또는 무독성물질로 대체한다.

10.1.2. 벤젠함유 고무폴의 제조금지

벤젠을 함유하는 고무폴은 제조, 수입, 양도, 제공 또는 사용을 금지한다. 다만, 함유된 용량의 비율이 5% 이하인 것은 제외한다.

10.2. 밀폐

벤젠작업장은 벤젠 증기의 발생원을 가능한 한 밀폐식으로 하며 다음 사항을 고려한다.

- (1) 벤젠 작업설비는 필요한 개구부 등을 제외하고 완전히 밀폐시킨다.
- (2) 밀폐실은 부압으로 유지하여야 한다. 다만 해당설비가 완전히 밀폐되어 가동되는 경우에는 제외한다.
- (3) 작업의 특성 및 밀폐실의 구조적 특성으로 음압을 유지하기가 곤란하거나 부압 유지에도 불구하고 작업상 필요한 개구부에서 벤젠의 누출가능성이 있는 경우에는 해당 작업장소에 국소배기장치를 설치한다.

10.3. 환기

작업의 특성상 밀폐조치가 곤란한 경우에는 다음 사항에 따라 적절한 형식과 성능을 갖춘 국소배기장치를 설치하도록 한다.

- (1) 후드는 벤젠 증기의 발생원마다 설치하여 후드, 덕트, 공기정화장치, 배풍기, 배기구 순으로 설치한다.
- (2) 후드의 형식은 포위식 또는 부스식 후드를 설치한다.
- (3) 포위식 또는 부스식 후드 설치가 곤란한 경우에는 외부식 또는 레시버식 후드를 설치하고 발생원에서 가장 가까운 위치에 설치한다.
- (4) 작업방법, 벤젠 증기의 발생상황등에 따라 벤젠 증기를 흡인하기에 적당한 형식 및 흡인방향을 선정한다.
- (5) 덕트의 길이는 가능한 짧게 하고, 굴곡부의 수는 적게한다.
- (6) 배기구는 옥외에 설치한다.
- (7) 공기정화장치를 설치하지 아니한 국소배기 설비에서 배기구는 인근 주민이나 근로자에게 악영향을 미치지 않는 위치에 설치하고, 배

- 기구 높이는 옥상 또는 옥상난간 상부로부터 1.5m 이상으로 한다.
- (8) 작업장소에 국소배기장치를 설치하는 경우에는 당해 설비 성능이 후드 외측에서의 벤젠농도가 노출기준이하가 되도록 하여야 하며 다음 [표 1]에서 정하는 제어풍속을 참고하도록 한다.

표 1. 벤젠 취급작업장소에 설치하는 국소배기장치의 제어풍속

후드의 형식		제어풍속(m/s)
외부식후드	포위식 후드	0.4
	측방흡인형	0.5
	하방흡인형	0.5
	상방흡인형	1.0

<비고>

- 제어풍속이란 국소배기장치의 모든 후드를 개방한 경우의 제어풍속을 말한다. 다만, 제어풍속은 무풍시의 상태에서 적용한다.
- 제어풍속은 후드 형식에 대하여 각각 다음에서 정한 위치에서의 풍속을 말한다.
 - ① 포위식 후드는 후드의 개구면에서의 최소 풍속
 - ② 외부식 후드는 벤젠 증기를 흡인하고자 하는 범위내에서 당해 후드의 개구면으로부터 가장 먼 거리의 작업 위치에서의 풍속

- (9) 벤젠을 포함하는 공기를 제거하는 국소배기장치에 공기정화장치를 설치할 때에는 활성탄 등에 의한 흡착방식 또는 이와 동등이상의 성능을 가진 공기정화장치를 설치하여야 하며 이 경우 배풍기는 공기정화후의 공기가 통하는 위치에 설치하여야한다. 다만, 흡인된 벤젠 증기에 의하여 폭발의 우려가 없고 배풍기의 날개가 부식 될 우려가 없는 때에는 그러하지 아니하다.
- (10) 국소배기장치의 성능이 미흡하여 노출기준을 초과하는 경우에는 다음 기준에 따라 조치한다.
- 후드, 덕트, 공기정화장치 및 배풍기 등의 적정 설치여부와 유지·관리 상태의 확인
 - 실태의 난기류 발생 여부와 기타 국소배기장치의 성능 저하 원인 및

작업방법상의 문제점 등 검토

- 상기항목의 원인조사에 따른 사후조치
 - 해당 작업 근로자에게 보호구 지급 등 건강보호 조치
- (11) 벤젠작업장에 설치된 국소배기장치를 가동하는 경우에는 다음 사항을 준수하도록 한다.
- 국소배기장치는 작업중에는 항상 가동하고 작업 중 작업자가 임의로 가동을 중지시킬 수 없는 구조로 한다.
 - 국소배기장치가 정상적으로 운전이 되지 않는 경우에는 작업자가 이를 즉시 인지할 수 있는 경보장치 등을 설치하여 벤젠 증기가 발생되는 작업을 중단하거나 제한할 수 있도록 하고 급성중독이나 화재·폭발의 위험이 있는 경우에는 관련시설·장비 등의 가동이 자동적으로 중단되도록 한다.
 - 작업시작 전 및 작업종료 후에도 작업장내의 유해·위험 요인이 제거될 때까지 일정시간동안 국소배기장치를 계속 가동한다.
 - 당해 국소배기장치의 가동여부를 수시 확인하고 가동일지 등을 작성하여 비치한다.
 - 옥외에 배풍기의 전기제어반을 설치하는 경우에는 옥내 작업장 작업자의 작업영역내에 국소배기장치를 가동할 수 있는 스위치를 별도로 부착하여야한다.
 - 국소배기장치의 가동이 정전으로 작업 중 정지되어 벤젠 증기가 작업장내로 확산되지 않도록 배풍기를 가동한다.
 - 국소배기장치를 설치하는 경우에는 [표 2]과 같이 총배풍량을 산정한다.

표 2. 국소배기장치의 총배풍량

후드 명칭	개구면의		배풍량 계산식 ^{주1)}
	세로/가로비율(W/L)		
외부식 슬로트형	0.2 이하		Q=60×5.0LVX
외부식 플랜지부착 슬로트형	0.2 이하		Q=60×2.8LVX
외부식 장방형	0.2 이상 또는 원형		Q=60V(10X²+ A)
외부식 플랜지부착 장방형	0.2 이상또는 원형		Q=60×0.75V(10X²+ A)
포위식 부스형	-		Q=60VA=60VWH Q=60×1.4PVD
레시버식 케노피형	-		P=개구면의 둘레(m) D=작업대와의 거리(m)
외부식 단단 슬로트형	0.2 이상		Q=60V(10X² + A)
부식 플랜지 부착단단 슬로트형	0.2 이상		Q=60×0.75V(10X²+ A)

주)1. Q:배풍량(m^3/min), L:슬로트 길이(m), W:슬로트의 폭(m),

V:제어풍속(m/s), A:후드의 단면적(m^2), X:포착거리(m), H:높이(m)

·누출의 방지 등을 위한 조치.

- 벤젠 취급설비 중 벤젠이 접촉하는 부분은 당해 물질의 누출을 방지하기 위하여 부식되지 아니하는 재료를 사용한다.
- 벤젠 취급설비에서는 뚜껑, 플랜지, 밸브 및 코크등의 접합부에는 누출을 방지할 수 있는 개스킷(GASKET)등을 사용한다.
- 벤젠 취급설비의 밸브 및 코크, 이를 조작하기 위한 스위치, 누름단 추 등의 잘못 조작을 방지하기 위하여 색 또는 형상 등으로 개폐의 방향을 표시한다.
- 벤젠 취급설비에서 벤젠을 송급하는 경우에는 근로자의 잘못 동작 또는 잘못 조작으로 인한 누출을 방지하기 위하여 수위치 등 조작 부위 또는 그 주변의 배관, 벽 등의 장소에 밸브, 코크 등의 조작순서, 개폐의 정도 등을 표시한다.
- 벤젠을 취급하는 사업장에서 벤젠이 누출된 경우에 즉시 근로자가 이를 알 수 있도록 하기 위하여 다음과 같은 조치를 하여야 한다.
 - ① 가스누출감지경보기 설치
 - ② 비상벨장치, 확성장치 등 경보용 기구의 비치
 - ③ 온도, 유량, 압력 등의 조건이 설정조건을 벗어나는 때 버저(BU

ZZER), 점멸 등에 의한 자동경보장치의 설치(다만, 설비의 내부에서 이루어지는 화학반응 등에 의하여 온도, 유량, 압력 등의 시간적 변화가 현저한 경우 등 기술적인 이유에 의하여 설치가 곤란한 경우 운전하는 동안 감시인을 배치)

- 벤젠 취급설비에서 이상 화학반응 등에 의한 대량누출을 방지하기 위하여 다음 사항에서 정하는 조치를 한다.

- ① 원재료의 송급 차단장치를 설치
- ② 불활성가스 및 냉각용수 등을 송급하기 위한 장치를 설치
- ③ 벤젠 취급설비 중 발열 반응을 하는 반응조 등에서 이상 화학반응에 의하여 벤젠이 대량으로 누출될 우려가 있는 설비에 대하여는 이상 화학반응발생여부를 초기에 감지하기 위하여 온도계, 유량계 또는 압력계 등 계측장치를 설치

- 벤젠 취급설비의 배관 또는 부속설비에 사용하는 동력원은 다음 사항의 기준에 적합하도록 설치한다.

- ① 벤젠의 누출을 방지하기 위하여 즉시 사용할 수 있는 예비 동력원을 구비
- ② 밸브, 코크 또는 스위치 등의 잘못 조작을 방지하기 위하여 시간장치를 설치하고 개폐방향을 구분

- 벤젠의 누출이 발생하는 경우에 대비한 근로자의 피난용 출입구 및 계단, 구조용 기구 등을 구비한다.

- 기타 작업장에 소량 누출된 경우에는 불연성의 흡수제 등으로 안전하게 처리하여 근로자에게 노출되지 않도록 하며, 대량으로 유출된 경우에는 방유제, 저유로 등으로 유출방지를 도모하고 회수한다.

(12) 실내온도의 관리

벤젠 작업장의 실내온도는 벤젠의 증발을 억제하기 위해 작업에 지장이 없는 범위에서 가급적 낮게 유지되도록 하여 벤젠 증기의 발생을 억제한다.

10.4. 호흡구

10.4.1. 보호의

적절한 내화학적 보호의를 착용해야 한다.

10.4.2. 보호장갑

적당한 내화학적 장갑을 착용해야 한다.

10.4.3. 호흡 보호구

호흡용 보호구는 한국산업안전공단의 검정("안" 마크)을 필한 것을 착용해야 한다. 다음은 호흡용 보호구의 최대 사용 농도로 국립산업안전보건 연구소(NIOSH) 및/또는 미국 산업안전보건청(OSHA)에서 작성한 것이다.

(1) 10 ppm

공기여과식 호흡보호구(유기가스용 정화통 및 전면형).

(2) 50 ppm

직결식 소형 방독마스크(유기가스용 정화통 및 전면형).

공기여과식 호흡보호구(이물질에 대하여 보호할 수 있는 정화통).

(3) 100 ppm

전동팬 부착 호흡보호구 (유기가스용 정화통 및 전면형).

(4) 1000 ppm

송기마스크(압력디멘드형, 전면형).

(5) 미지농도 또는 기타 생명이나 건강에 급박한 위험이 있는 경우

공기호흡기(압력디멘드형, 전면형).

송기마스크(복합식 에어라인 마스크).

(6) 대피

공기여과식 호흡보호구(유기가스용 정화통 및 전면형).

공기호흡기(전면형).

10.5. 작업장 설계, 배치시 고려사항

벤젠 작업장을 설계하거나 관련 기계·기구 등을 배치하는 경우에는 다음 사항을 준수한다.

- (1) 취급공정이 분산 배치되지 않도록 한다.
- (2) 취급공정을 가능한 한 자동화한다.
- (3) 취급공정을 가능한 한 다른 작업장과 격리한다.
- (4) 기계·기구 등의 배치는 필요시 밀폐 또는 국소 배기장치를 설치하는 등 근로자의 건강장해예방을 우선적으로 고려한다.

10.6. 관련법규

산업안전보건법 제24조(보건상의 조치)/제39조(유해인자의 관리 등)

제41조(물질안전보건자료의 작성·비치등)

제42조(작업환경측정등)/제43조(건강진단)

산업안전보건법 시행규칙 제100조 (검사항목 및 실시방법 별표 13)

산업안전보건기준에 관한 규칙

제6편 특정화학물질에 의한 건강장해 예방

제148조(특정화학물질등의 종류) 제2류 물질

산업재해보상보험법시행규칙

제39조 (업무상 질병 또는 그 원인으로 인한 사망)

11. 국내 사례 연구⁶⁾

11.1. 우리나라의 벤젠에 의한 조혈기 장애 사례

우리나라에서 벤젠에 의한 조혈기장애 사례가 발생한 것에 대한 공식적인 기록은 1960년대 말에 나타난 재생불량빈혈의 사례에서 찾아볼 수 있다. 담배필터의 유지성분을 제거하기 위해 사용하였던 벤젠에 노출되어 2명의 근로자가 자가 재생불량빈혈로 사망하고 3명에게 골수억제소견이 나타난 것이다. 1967년에는 피혁공장의 접착제를 사용하던 근로자(여, 16세), 1974년에는 인쇄소 견습공(남, 19세)에서 벤젠중독이 발생하였다.

그 외에 공식적으로 벤젠에 의한 혈액질환의 사례에 대해서는 보고된 것이 없다. 이 건 이후 공식적인 보고는 1993년에 제철업 수질분석공에게 발생한 급성골수성백혈병이다. 이는 한국산업안전공단에 조사의뢰되어 역학조사를 실시하였으나 벤젠 노출 여부에 대한 결론을 내지 못하여 요양이 불승인되었다. 유족들은 법원에 소송을 제기하여 승소하여 업무상질병으로 인정을 받았다. 1994년에는 자동차제조업체의 도장공에게 발생한 급성골수성백혈병이 용양승인을 받지 못해 고등법원에 소송을 제기하여 승소하였다. 1996년에는 통신업체에서 벤젠을 세척제로 사용하는 근로자에게 만성골수성백혈병이 발생하여 산업보건연구원에 조사의뢰되었으며, 벤젠과 만성골수성백혈병과의 인과관계에 대해 가능성이 낮게 판단되어 요양불승인되었으나 심사청구과정에서 업무관련성이 인정되었다.

기록으로 확인할 수 있는 벤젠에 의한 악성혈액질환의 사례는 9건이다. 이중 6건은 연구원의 직업병 진단과정에서 업무관련성이 인정되었고, 3건은 법원과 심사과정에서 인정이 되었다(표 1).

6) 산업안전보건연구원. 유해물질 노출 근로자의 건강영향에 대한연구(III)
-벤젠 노출 근로자에 대하여-. 2000

표 1. 벤젠에 의한 조혈기계암으로 인정된 사례

연도	질병명	성	연령	근속 기간	업종	직종	인정기관
1993	급성골수성백혈병	남	43	13	철강업	수질분석공	대법원
1994	급성골수성백혈병	남	32	6	자동차제조	도장공	고등법원
1996	만성골수성백혈병	남	41	21	통신서비스업	통신정비공	산재심사
1997	골수이형성증후군	남	44	19	타이어제조	용제운반공	연구원
1998	골수이형성증후군	남	51	13	타이어제조	타이어제조공	연구원
1998	다발성골수종	남	48	17	기계제조	조형공	연구원
1999	골수섬유화증	남	33	4	연구소	연구원	연구원
1999	골수이형성증후군	남	58	30	자동차수리업	도장공	연구원
2000	급성골수성백혈병	남	54	15	자동차제조업	도장공	연구원

11.2. 산업안전보건연구원의 심의 사례

벤젠 노출과 관련되어 혈액질환이 발생하였다고 요청된 34명 중 여자는 2명이었고 나머지 32명은 남자이었다. 벤젠 노출로 혈액질환이 인정받은 사례의 평균나이는 46.5세(± 7.95 세)이었고, 평균 노출기간은 16.5년(± 7.48 년)이었고 짧은 경우는 4년 가장 긴 경우는 30년이었다. 인정받지 못한 사례의 평균 연령은 40세이었고, 평균근무기간도 11.7년이었다.

34건 중 9건에서는 작업장에서 벤젠이 사용되거나 발생하는 것이 확인되지 않았다. 나머지 25건 중에서 벤젠으로 알고 사용한 경우는 7건이었으며 나머지 18건은 그냥 유기용제, 솔벤트 등으로 알고 사용하였다.

전체 34건 중 골수이형성증후군이 8건, 급성골수성백혈병이 8건, 재생불량빈혈이 5건, 악성림프종이 2건, 그리고 급성림프성백혈병, 만성림프성백혈병과 다발성골수종이 각각 1건씩이었다. 단순히 백혈구의 감소소견을 보인 경우도 7건이 있었다. 이들 중 업무상질병으로 벤젠 노출에 의해 발생한 것으로 인정된 것은 골수이형성증후군이 4건, 급성골수성백혈병이 2건, 만성림프성백혈병이 1건, 다발성골수종이 1건으로 모두 8건이었다(표 2).

표 2. 산업안전보건연구원에서 조사한 벤젠과 관련된 혈액질환 사례

	사례	인정	불인정	기타
골수이형성증후군	8	4	3	1
급성골수성백혈병	8	2	4	2
급성림프성백혈병	1		1	
만성림프성백혈병	1	1		
다발성골수종	1	1		
재성불량빈혈	5		5	
악성림프종	2		2	
백혈구감소	7		7	
기타	1		1	
계	34	8	23	3

벤젠노출 공정으로는 도장작업이 13건으로 가장 많았고, 세척작업이 10건, 접착작업이 5건, 그리고 벤젠 등 방향족화합물 합성작업이 3건, 기타 인쇄, 코팅 작업 등이 3건이었다. 인정된 사례는 세척공정에서 4건, 도장과 접착공정에서 각각 2건씩이었다(표 3).

표 3. 벤젠과 관련된 혈액질환 사례의 노출공정

공정명	건수	인정수
도장	13	2
세척	10	4
접착	5	2
합성	3	
기타(인쇄,코팅 등)	3	
계	34	8

요양 신청한 근로자들의 직업은 도장공이 9명으로 가장 많았고, 화학공이 5건이었다. 전기공이 3건, 타이어공이 3건, 신발공이 2건, 실험실의 연구원이 2건이었고, 염색공, 용접공, 인쇄공, 정비공, 조형공, 코크스공, 판금공, 폐수처리공도 각각 1건이 있었다. 전산원과 주물작업을 가르치는 교사도 각 1건씩 있었다. 인정된 사례는 도장공과 타이어공에서 2명씩, 화학공, 전기공, 연구원, 조형공에서 각각 1명씩 발생하였다(표 4).

표 4. 벤젠과 관련된 혈액질환 사례의 직종

공정명	건수	인정수
도장공	9	2
화학공	5	1
전기공	3	1
타이어공	3	2
신발공	2	
연구원	2	1
염색, 용접, 인쇄, 정비, 조형, 코크스, 판금, 폐수처리(8)	8	1
전산, 교수	2	
계	34	8

요양신청된 근로자들의 업종은 자동차제조업 6건, 자동차 정비수리업, 타이어제조업, 금속기계제조업이 각각 3건씩, 석유화학업, 선박제조업, 신발제조업, 제철업, 연구소실험실이 각 2건씩이었다. 그리고, 기계설비수리업, 염료제조업, 그라비아인쇄업, 인조피혁제조업, 화학제품제조업, 나염업, 금융서비스업, 통신서비스업, 기능학교가 각각 1건씩 있었다. 이중 인정된 사례는 자동차제조업, 자동차정비수리업, 제철업, 타이어제조업, 금속기계제조업, 연구소실험실, 통신서비스업에서 발생하였다.

11.3. 심의된 사례의 작업장의 기증 벤젠 농도

벤젠에 의한 혈액질환으로 인정된 사례는 100% 벤젠을 사용한 사례가 4건, 벤젠 농도를 확인하지는 못했지만 장기간 도장작업을 한 사례가 3건, 그리고 직업병 심의 의뢰후 사후 역학조사에서 벤젠 농도를 측정한 3건에서 기증벤젠농도는 1-2ppm 수준이었다(표 5).

반면 불인정된 사례에서는 실제 벤젠을 사용하지 않은 경우가 많았고, 벤젠을 사용한 경우에도 비록 직업병 심의 요청 후 사후 측정이지만 작업환경측정에서 기증 벤젠농도가 0.1ppm 이하로 극히 낮은 경우이었다(표 6).

표 5. 벤젠에 의한 조혈기계암으로 인정된 사례

질병명	성	연령	직종	벤젠 노출정도	비고
AML	남	43	수질분석공	자료없음	100% 벤젠사용 톨루엔, 자이렌은 노출기준 이상이었으나 벤젠은 기록 없음
AML	남	32	도장공	자료없음	
CML	남	41	통신정비공	자료없음	100% 벤젠사용
MDS	남	44	용제운반공	0.7-2ppm	사후 측정자료
MDS	남	51	타이어제조공	1-2ppm	과거측정자료
MM	남	48	조형공	0.16-0.21ppm	100% 벤젠 사용, 사후측정
MDS	남	33	연구원	자료없음	100% 벤젠 사용
MDS	남	58	도장공	자료없음	벤젠함유도료 사용
AML	남	54	도장공	자료없음	벤젠함유도료 사용

표 6. 벤젠에 의한 조혈기계암으로 요청되어 불인정된 사례

질병명	성	연령	노출력(년)	직종	벤젠 노출정도	비고
AML	남	31	15	판금공	0.07 ppm	과거 기록 없음
AML	남	32	6	석유화학공	0.002 ppm	자일렌 합성과정의 불순물
A.Anemia	남	46	16	석유화학공	0.01-0.04 ppm	수지합성과정
MDS	남	35	16	전기의장공	0.00019 ppm	벤젠노출없음
A.Anemia	남	35	9	인조피혁공	0.02-0.05 ppm	법원에 소송제기 승소함

참고문헌

- 대한통계협회. 한국통계연감. 서울 : 대한통계협회, 1999.
- 방신희, 김광중, 엄용태. 벤젠노출 근로장의 생물학적 모니터링 지표로서의
요중 S-Phenylmercapturic Acid에 관한 연구. 한국산업위생학회지,1996:
6(2) : 272-280
- 산업안전보건연구원. 유해물질 노출근로자의 건강영향에 대한 연구(III).
2000
- ACGIH. Threshold limit values for chemical substances and physical
agents and biological exposure indices. Cincinnati: American
Conference of Overnmental Industrial Hygienists. OH, 1996.
- Aksoy M & Erdem S. Follow-up study on the mortality and the
development of leukaemia in 44 pancytopaenic patients with chronic
exposure to benzene. Blood 1978;52:285-292.
- Aksoy M, Dincol K, Akgun T, Erdem S, Dincol G. Haematological
effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Br J Ind Med
1971;28:296-302.
- Aksoy M, Dincol K, Akgun T, Erdem S, Dincol G. Details of blood
changes in 32 patients with pancytopaenia associated with
long-term exposure to benzene. Br J Ind Med 1972;29:56-64.
- Aksoy M. Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. Am J Ind
Med 1985;8:9-20.
- Aksoy M, Erdem S, Dincol G. Leukemia in shoe-workers exposed
chronically to benzene. Blood 1974;44:837-841.
- Aksoy M. Chronic lymphoid leukaemia and hairy cell leukaemia due to
chronic exposure to benzene: report of three cases. Br J Haematol
1987;66:209-211.
- Aksoy M. Ozeris S, Sabuncu H, et al. Exposure to benzene in turkey

- between 1983 and 1985: A haematological study on 231 workers. *Br J Ind Med* 1987;44:785-787.
- Andrews LS ,Snyder R Toxic effects of solvents and vapors. In: Casarett LJ & Doull J ed. *Toxicology: The basic science of poisons*, 3rd ed. New York: McMillan Publishing Co., chapter 20, 641. 1986.
- Aoyama K. Effects of benzene inhalation on lymphocyte subpopulations and immune response in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;85:92-101.
- Appuhn E, Goldeck H. Early and late disorders of haematopoiesis caused by benzene and its homologues. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1957;15:399-428.
- Astier A. Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of urinary metabolites of benzene, nitrobenzene, toluene, xylene and styrene. *J Chromatogr* 1992;573(2):318-322.
- Avis SP, Hutton CJ. Acute benzene poisoning: a report of three fatalities. *J Forensic Sci* 1993;38(3):599-602.
- Bartsch H, Malaveille C, Camus A.M, et al. Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat Res* 1980;76:1-50
- Baslo A, Aksoy M. Neurological abnormalities in chronic benzene poisoning: A study of six patients with aplastic anemia and two with preleukemia. *Environ Res* 1982;27:457-465.
- Bechtold WE, Sun JD, Birnbaum LS, Yin SN, Li GL, et al. S-Phenylcysteine formation in haemoglobin as a biological exposure index to benzene. *Arch Toxicol* 1992;66:303-309.
- Bentley P, Sschatzmann H, Sims P, Oesch F. Epoxides derived from various polycyclic hydrocarbons as substrates of homogeneous and

- microsome-bound epoxide hydratase. A general assay and kinetic properties. *Eur J Biochem* 1976;69:97-103.
- Blank IH, McAuliffe DJ. Penetration of benzene through human skin. *J Invest Dermatol* 1985;85:522-526.
- Bond GG, McLaren EA, Baldwin CL, Cook RR. An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med.* 1986; Oct;43(10):685-91.
- Bukvic N, Bavaro P, Elia G, Cassano F, Fanelli M, Guanti G. Sister chromatic exchange(SCE) and micronucleus(MN) frequencies in lymphocytes of gasoline station attendants. *Mutat Res* 1998;415:25-33
- Coate WB, Hoberman AM, Durloo RS Inhalation teratology study of benzene in rats. *Adv Mod Environ Toxicol* 1984;6:187-198.
- Chepiga TA, Yang CS, & Snyder R (1991) Benzene metabolism in two purified, reconstituted rat hepatic mixed function oxidase systems. In: Witmer CM, Snyder R, Jollow DJ, Kalf GF, Kocsis JJ, & Sipes IG ed. *Biological reactive intermediates: IV. Molecular and cellular effects and their impact on human health.* New York, London, Plenum Press, 261-265.
- Cherkov JL, Lutton JD, Jiang S, et al. Hematopoietic effects of benzene inhalation assessed by murine long-term bone marrow culture. *J Lab Clin Med* 1992;119:412-419.
- Choy WN, MacGregor JT, Shelby MD, Maronpot RR. Induction of micronuclei in the peripheral blood of mice exposed chronically to benzene. *Mutat Res* 1985;143:55-59.
- Clare MG, Yardley-Jones A, Maclean AC, Chromosome analysis from peripheral blood lymphocytes of workers after acute exposure to benzene. *Br J Ind Med* 1984;41:249-253.

- Cody RP, Strauderman WW, Kipen HM. Hematologic effects of benzene. Job-specific trends during the first year of employment among a cohort of benzene-exposed rubber workers. *J Occup Med* 1993; 35(8):776-782.
- Collins JJ, Conner P, Friedlander BR, Easterday PA, Nair RS, et al. A study of the hematological effects of chronic low-level exposure to benzene. *J Occup Med* 1991;33(5):619-626.
- Cronkite EP, Drew RT, Inoue T, Bullis JE. Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am J Ind Med* 1985;7:447-456.
- Cronkite EP. Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Blood Cells* 1986;12:129-137.
- Cronin HJ. Benzene poisoning in the rubber industry. *Boston Medical and Science Journal* 1924;191:1164-1166.
- Crump K. Risk of Benzene-Induced Leukemia: A sensitivity Analysis of the pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates *J toxicol. Environ Health* 1994;42:219-242
- Danford, ND. Tests for Chromosome Aberrations and Aneuploidy in the Chinese Hamster Fibroblast Cell Line CH1-L. In : *Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens : Report of the International Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays*, pp. 397-411. J. Ashby, F.J. deSerres, M. Draper, et al., Eds. Elsevier, Amsterdam (1985).
- Dean BJ. (1985) Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutat Res* 1985;154:153-181.
- Decoufle P, Blattner WA, Blair A Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. *Environ Res* 1983;30:16-25.
- Ding X.J. Li Y. Ding Y. Chromosome changes in patients with chronic benzene poisoning. *Chinese Med J* 1983;96:681-685.

- Doskin VA. Effect of age on the reaction to a combination of hydrocarbons. *Russian Hyg Sanit* 1971;36:379-384.
- Dowty BJ, Laseter JL, Storer J. The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr Res* 1976;10:696-701.
- Draper, et al. Eds. Elsevier, Amsterdam (1985).
- Drummond L, Luck R, Afacan AS, et al. Biological monitoring of workers exposed to benzene in the coke oven industry. *Br J Ind Med* 1988;45:256-261.
- Ducos P, Gaudin R, Bel J, et al. Trans, trans-muconic acid, a reliable biological indicator for the detection of individual benzene exposure down to the ppm level. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64(5):309-313.
- Ducos P, Gaudin R, Robert A, Francin JM, Maire C. Improvement in HPLC analysis of urinary trans, trans-muconic acid, a promising substitute for phenol in the assessment of benzene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(7):529-34.
- Erdogan G, Aksoy M, Cytogenetic studies in thirteen patients with pancytopenia and leukaemia associated with long-term exposure to benzene. *New Istanbul Contrib Clin Sci* 1973;10:230-247.
- Erexson, GL, Wilmer JL, Kligerman AD. Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes Exposed to benzene and its metabolites in vitro. *Cancer Res* 1985;45:2471-2477.
- Erf LA, Rhoads CP. The hematological effects of benzene (benzol) poisoning. *J Ind Hyg Toxicol* 1939;20(8):421.
- Fishbeck WA, Townsend JC, Swank MG. Effect of chronic occupational exposure to measured concentrations of benzene. *J Occup Med* 1978; 20:539-542.

- Flury F. 1928. [II. Toxicities in modern industry. IIa. Pharmacological-toxicological aspects of intoxicants in modern industry.] Archives fuer Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 138:65-82.(German)
- Forni AM, Capellini A, Pacifico E, Vigliani EC. Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. Arch Environ Health 1971;23:385-391.
- Forni, A, Moreo L. Chromosome studies in a case of benzene-induced erythroleukaemia. Eur J Cancer 1969;5:459-463.
- Forni A, Pacifico E, Limonta A. Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch Environ Health 1971; 22:373-378.
- Forni AM, Cappellini A, Pacifico E, Vigliani EC. Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. Arch Environ Health 1971;23:385-391.
- Franz TJ. Percutaneous absorption of benzene. In : MacFarland HN, Holdsworth CE, MacGregor JA et al., eds. Advances in modern environmental toxicology. Vol. VI. Applied toxicology of petroleum hydrocarbons. Princeton, NJ : Princeton Scientific Publishers, Inc., 61-70.
- Froom P, Dyerassi L, Cassel A, et al. Erythropoietin-independent colonies of red blood cells and leukocytosis in a worker exposed to low levels of benzene. Stand J Work Environ Health 1994;20:306-308.
- Furies-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. Lancet 1977;2:322-325.

- Gad-El-Karim MM, Harper BL, Legator MS. Modification in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-Methylcholanthrene, arochlor 1254 and SKF-525A (Proadifen Hydrochloride). *Mutat Res* 1984;135:225-243.
- Galton DAG. The myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 1986; 36:11-20.
- Gamer, R.C. : Summary Report on the Performance of Gene Mutation Assays in Mammalian Cells in Culture. In : Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens : Report of the International Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays, pp. 85-94. Ashby, F.J. deSerres, M. Draper, et al., Eds. Elsevier, Amsterdam (1985).
- Gerarde HW. Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier Science Publishers, 1960
- Ghantous H. Danielsson BRG Placental transfer and distribution of toluene, xylene, and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy* 1986;7:98-105.
- Gill DD, Jenkins VJ, Kempen RE, Eilis S. The importance of pluripotent stem cells in benzene toxicity. *Toxicology* 1980;16:163-171.
- Gilmour SK, Kalf GF, Snyder R (1986) Comparison of the metabolism of benzene and its metabolite phenol in rat liver microsomes. In: Kocsis JJ, Jollow DJ, Witmer CM, Nelson J, & Snyder R ed. Biological reactive intermediates. III - Mechanisms of action in animal models and human disease. New York, Plenum Publishing Co., pp 223-235.
- Glauert HP, Kennan WS, Sattler GL et al. Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics. *Environ Health Perspect.* 1985; 82:81-89

- Goldstein BD. Benzene toxicity: occupational medicine. *State Art Rev* 1988;3:541-554.
- Goldwater LJ Disturbances in the blood following exposure to benzol. *J Lab Clin Med* 1941;26:957.
- Gollmer L, Graf H, Ulrich V Characterization of the benzene monooxygenase system in rabbit bone marrow. *Biochem Pharmacol* 1984;33:3597-3602.
- Greedburg L. benzol poisoning as an industrial hazard. *Public Health Reports* 1926;41:1357-1375.
- Greedburg L, Mayers MR, Goldwater L, et al. Benzene (benzol) poisoning in the rotogravure printing industry in New York City. *J Ind Hyg Toxicol* 1939;21:395-420.
- Green JD, Snyder CA, Lobue J, Goldstein BD, Albert RE. Acute and chronic dose/response effects of inhaled benzene on multipotential hematopoietic stem (CFU-S) and granulocyte/macrophase progenitor(GM-CFU-C) cells in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:492-503.
- Hammond JW, Hermann ER. Industrial hygiene features of a petro-chemical benzene plant design and operation. *Am Ind Hyg Assoc J* 1960;21:173-177.
- Hancock DG, Moffitt AE Jr, Hay EB. Hematological findings among workers exposed to benzene at a coke oven by-product recovery facility. *Arch Environ Health*. 1984; Nov-Dec;39(6):414-8.
- Hanke J, Dutkiewicz T, Piotrowski J. The absorption of benzene through the skin in men. *Medycyna Pracy* 12:413-426(Polish)
- Hartwich G, Schwanitz G, Becker J. Chromosome anomalies in a case of benzene leukaemia. *German Medical Monthly* 1969;14:449-450.
- Henderson RF. Effect of repeated benzene inhalation exposures on

- benzene metabolism, binding to hemoglobin, and induction of micronuclei. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:452-462.
- Hinson JA, Freeman JP, Potter DW, Mitchum RK, Evans FE. Mechanism of microsomal metabolism of benzene to phenol. *Mol Pharmacol*. 1985; May;27(5):574-7.
- Howard, C.A. ; Sheldon, t. ; Richardson, C.R. : Chromosomal Analysis of Human Lymphocytes Exposed in vitro to Five Chemicals. In : Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens : Report of the International Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays, pp. 457-467. J. Ashby, F.J. deSerres, M. Draper, et al., Eds Elsevier, Amsterdam (1985).
- Huff JE, Haseman JK, Demarini DM, Eustis S, Maronpot RR, et al. Multiplesite carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1989;82:125-163.
- Hunting KL, Longbottom H, Kalavar SS, et al. Haematopoietic cancer mortality among vehicle mechanics. *Occupational Environmental Medicine* 1995;52:673-678.
- Hurley JF, Cherrie JW, MacLaren W. Exposure to benzene and mortality from leukaemia: results from coke oven and other coal product workers. *Br J Ind Med* 1991;48:502-504.
- IARC (1982) Benzene. In: Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 93-148 (Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 29).
- IARC (1987a) Benzene. In: Genetic and related effects: an updating of selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 91-95 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,

Supplement 6).

IARC (1987b) Formaldehyde. In: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 211-216 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7).

Infante PF, Wagoner JK, Rinsky RA, Young RJ. leukaemia in benzene workers. *Lancet* 1977;2:76-78.

Inoue O, Seiji K, Karahara M, et al. Quantitative relation of urinary phenol levels to breathzone benzene concentrations : a factory survey. *Br J Ind Med* 1986;43:692-697.

Inoue O, Seiji K, Karahara M, et al. Determination of catechol and quinol in the urine of workers exposed to benzene. *Br J Ind Med* 1988;45:487-492.

Inoue O, Seiji K, Karahara H, Nakatsuka T, Watanabe SG, et al. Urinary t,t-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. *Br J Ind Med* 1989;46:122-127 .

Inoue O, Seiji K, Watanabe T, et al. Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:15-20.

Inoue O, Seiji K, Nakatsuka H. Urinary t,t-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. *Br J Ind Med* 1989;46:122-127.

Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: a new aspect of drug metabolism. *Science* 1974;185:573-582.

Jerina DM, Daly JW, Witkop B. The role of arene oxide-oxepin systems in the metabolism of aromatic substrates. II. Synthesis of 3,4-toluene-4-2H oxide and subsequent "NIH shift" to 4-hydroxytoluene-3-2H. *J Am Chem Soc.* 1968 Nov 6;90(23):6523-5.

- Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Benzene metabolism by ethanol-, acetone-, and benzene-inducible cytochrome P-450(IIE1) in rat and rabbit liver microsomes. *Cancer Res* 1988;48:5387-5390.
- Jongeneelen FJ, Dirven HAAM, Leijdekkers C-M, et al. S-phenyl-n-acetylcysteine in urine of rats and workers after exposure to benzene. *J Anal Toxicol* 1987;11:100-104.
- Jowa L, Witz G, Snyder R, Winkle S, Kalf GF. Synthesis and characterization of deoxyguanosine-benzoquinone adducts. *J Appl Toxicol*. 1990; Feb;10(1):47-54.
- Kahn H, Muzyka V. The chronic effect of benzene on porphyrin metabolism. *Work Environ Health* 1973;10:140-143.
- Kalf GF. Recent advances in the metabolism and toxicity of benzene. *CRC Crit Rev Toxicol* 1987;18:141-159.
- Kale PG. Baum, JW. Genetic effects of benzene in drosophila melanogaster males. *Environ Mutagen* 1983;5:223-226.
- Karacic V, Skendor L, Prpic-Majic D. Occupational exposure to benzene in the shoe industry. *Am J Ind Med* 1987;12:531-536.
- Karacic V, Skendor L, Bosner-Cucancic B, et al. Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *Am J Ind Med* 1995;27:379-388.
- Keller KA, Snyder CA. Mice exposed in utero to low concentrations of benzene exhibit enduring changes in their colony forming hematopoietic cells. *Toxicology* 1986;42:171.
- Killian, D.J. ; Daniel, R.L. Cytogenetic Study of Workers Exposed to Benzene in the Texas Division of Dow Chemical USA, February 29, 1978. OSHA Doc. No. H-059, Exhibit No. 230 X-2 U.S. Dept. of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Washington, DC (1978).
- Kipen HM, Cody RP, Goldstein BD. Use of longitudinal analysis of

- peripheral blood counts to validate historical reconstructions of benzene exposure. *Environ Health Perspect* 1989;82:199-206.
- Kirley TA, Goldstein BD, Maniara WM. Witz Metabolism of trans,trans-muconaldehyde, a microsomal hematotoxic metabolite of benzene by purified yeast aldehyde dehydrogenase and a mouse liver soluble fraction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;100:360-367.
- Kraut A, Lilis R, Marcus M, et al. Neurotoxic effects of solvent exposure on sewage treatment workers. *Arch Environ Health* 1988; 43:263-268.
- Kuna RA, Kapp RW. Embryotoxic/teratogenic potential of benzene vapor in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;57:1-7.
- Lange A, Smolik R, Zatonski W, et al. Leukocyte agglutinins in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed* 1973;31:45-40.
- Lange A, Smolik R, Zatonski W, et al. Serum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed* 1973;31:37-44.
- Latriano L, Goldstein BD, Witz G (1986) Formation of muconaldehyde, an open-ring metabolite of benzene, in mouse liver microsomes: an additional pathway for toxic metabolites. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 83:8356-8360.
- Lebowitz H, Brusick D, Matheson D. et al. Commonly used fuels and solvents evaluated in a battery of short-term bioassay. *Environ Mutagen* 1979;1:172-173.
- Lee B-L, New A-L, Kok P-W, et al. Urinary trans, trans-muconic acid determined by liquid chromatography : application in biological monitoring of benzene exposure. *Clin Chem* 1993;39:1788-1792.
- Lee, E.W. ; Garmer, C.D. : Effects of Benzene on DNA Strand Breaks

- in vitro Versus Benzene Metabolite-Induced DNA Strand Breaks in vitro in Mouse Bone Marrow Cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108:497-508 (1991).
- Li G-L, Linet MS, Hayes RB , et al. Gender differences in hematopoietic and lymphoproliferative disorders and other cancer risks by major occupational group among workers exposed to benzene in China. *J Occup Med* 1994;36(8):875-881.
- Li G-L, Yin N, Watanabe T, Nakatsuka H, Kasahara M, et al. Benzene-specific increase in leukocyte alkaline phosphatase activity in rats exposed to vapors of various organic solvents. *J Toxicol Environ Health* 1986;19:581.
- Litton Bionetics, Inc. Unpublished data, November 1977 and December 1978, Kensington, MD; cited by BA Schwetz in ref(1983)
- Longacre S, Kocsis J, Snyder R. Influence of strain differences in mice on the metabolism and toxicity of benzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;60:398-409.
- Longacre S, Kocsis J, Witmer CM, Lee EW, Sammett D, et al. Toxicological and biochemical effects of repeated administration of benzene in mice. *J Toxicol Environ Health* 1981;7:223-237.
- Low LK, Meeks JR, Norris KJ, Mehlman MA, Macherer CR. Pharmacokinetics and metabolism of benzene in Zymbal gland and other key target tissues after oral administration in rats. *Environ Health Perspect* 1989;82:215-222.
- Low LK, Reddy MV, Blackburn GR, & Mackerer CR (1991) Benzene mechanistic research. Final report of collaborative study by Mobil, Amoco Ashland, Standard Oil and Sun Company. Princeton, New Jersey, Mobil Oil Corporation, 76 pp.
- Luke CA, Tice RR, Drew RT. Duration and regimen induced

- micronuclei in the peripheral blood of mice exposed chronically to benzene. *Environ. Mutagen* 1985;7 Suppl 3:29
- Lunte SM, Kissinger PT. Detections and identification of sulfhydryl conjugates of p-benzoquinone in microsomal incubations of benzene and phenol. *Chem-Biol Interact* 1983;47:195-212.
- Lutz WK. In vivo covalent binding of organic chemicals to DNA as a quantitative indicator in the process of chemical carcinogenesis. *Mutat Res* 1979;65:289-356.
- Lyang JC, Hsu TC, Henry JE. Cytogenetic assays for mitotic poisons : The Grasshopper Embryo System for Volatile Liquids. *Mutat Res* 1983;113:467-479.
- Magos GA, Lorenzana-Jimenez M, Vidrio H. Toluene and benzene inhalation influences on ventricular arrhythmias in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12(2):119-124.
- Maibach HI, Anjo DM. Percutaneous penetration of benzene and benzene contained in solvents in the rubber industry. *Arch Environ Health* 1981;36:256-260.
- Major J, Jakab M, Kiss G, Tompa A. Chromosome aberration, sister-chromatid exchange, proliferative rate index, and serum thiocyanate concentration in smokers exposed to low-dose benzene. *Environ Mol. Mutagen* 1994;23:137-142.
- Maltoni C, Conti B, Cotti G, Belpoggi F. Experimental studies on benzene carcinogenicity at the bologna institute of oncology: current results and ongoing research. *Am J Ind Med* 1985;7:415-446.
- Maltoni C, Conti B, Perino G, DiMaio V. Further evidence of benzene carcinogenicity : results on wistar rats and swiss mice treated by ingestion. *Ann NY Acad Sci* 1987;534:412-426
- Maltoni C, Scarnato C. First experimental demonstration of the

- carcinogenic effects of benzene; long-term bioassays on Sprague-Dawley rats by oral administration. *Med Lav.* 1979; Sep-Oct;70(5):352-7.
- Marcus WL. Chemical of current interest: benzene. Cancer risk from benzene. *Adv Mod Environ Toxicol* 1990;17:127-188.
- McCarroll NE, Piper CE, Keech BH. An E.coli microsusension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ Mytagen* 1981;3:429-444.
- McCarroll NE, Keech BH, Piper, C.E. A microsusension adaptation of the bacillus subtillis 'REC' assay. *Environ Mutagen* 1981;3:607-616.
- McGregor, D. ; Ashby, J. : Summary Report on the Performance of the Cell Transformation Assays. In : Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens : Report of the Internationnal Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays, pp. 103-115. J. Ashby, F.J. deSerres, M. Draper, et al., Eds. Elsevier, Amsterdam (1985).
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Henderson RF, Lucier GW, Birnbaum LS. Differences in the pathways for metabolism of benzene in rats and mice simulated by a physiological model. *Environ Health Perspect* 1989;82:43-49.
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Lucier G, Birnbaum LS, Henderson RF. A toxicological model for simulation of benzene metabolism. *Exp Pathol* 1989;37:150-154.
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Henderson RF, Lucier GW, Birnbaum LS. A physiological model for simulation of benzene metabolism by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:193-206.
- Melikian AA, Prahalad AK, Hoffmann D. Urinary trans, trans-muconic acid as an indicator of exposure to benzene in cigarette smokers.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;2(1):47-51.
- Melikian AA, Prahalad AK, Seeker-Waker RH. Comparison of the levels of the urinary benzene metabolite trans, trans-muconic acid in smokers and nonsmokers, and the effects of pregnancy. Cancer Epidemiology 1994;3:239-244.
- Michon S.1965. [Disturbances of menstruation in women working in an atmosphere polluted with aromatic hydrocarbons.] Pol 20 : 1648-1649.(Polish)
- Midzenski MA, McDiarmid MA, Rothman N, et al. Acute high dose exposure to benzene in shipyard workers. Am J Ind Med 1992;22:553-565.
- Morimoto K, Wolff S, Koizumi A. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of Benzene metabolites. Mutat Res 1983;119:355-360.
- Morimoto K, Wolff S. Increase of sister chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetics. in human lymphocytes by benzene metabolites. Cancer Res 1980;40:1189-1193.
- Morimoto K. Induction of sister chromatid exchanges and cell division delays in human lymphocytes by microsomal activation of benzene. Cancer Res 1983;43:1330-1334.
- Moszczynski P. Organic solvents and T-lymphocytes. Lancet 1981;1:438.
- Mukhametova IM, Vozovaya MA . 1972. [Reproductive power and the incidence of gynecological affections in female workers exposed to the combined effect of benzene and chlorinated hydrocarbons.] Gig Tr Prof Zabol 16:6-9.(Russian)
- Nahum LH, Hoff HE. The mechanism of sudden death in experimental benzol poisoning. J Pharmacol Exp Ther 1934;50:336.
- Nakajima T, Elovaara E, Park SS, Gelbain HV, Hietanen E, & Vainio

- H(1990) Monoclonal antibody-directed characterization of benzene ethoxy-resorufin and pentoxy-resorufin metabolism in rat liver microsomes. *Biochem Pharmacol*, 40: 1255-1261.
- Nerland DE & Pierce WM (1990) Identification of N-acetyl-S-(2,5-dihydroxyphenyl)-L-cysteine as a urinary metabolite of benzene, phenol and hydroquinone. *Drug Metab Dispos*, 18:958-961.
- Nakajima T, Okino T, Sato A. Kinetic studies on benzene metabolism in rat liver-possible presence of three forms of benzene metabolizing enzymes in the liver. *Biochem Pharmacol* 1987;36:2799-2804.
- Nelson DI. Health and safety training for underground storage tank removal. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* : 1015-1019(1991).
- Nerland DE, Pierce WM Jr. Identification of N-acetyl-S-(2,5-dihydroxyphenyl)-L-cysteine as a urinary metabolite of benzene, phenol, and hydroquinone. *Drug Metab Dispos*. 1990; Nov-Dec;18(6):958-61.
- Nestmann ER, Lee EGH, Matula TI. et al. Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res* 1980;79: 203-212.
- Nicholson WJ, Landrigan PJ. Quantitative assessment of lives lost due to delay in the regulation of occupational exposure to benzene. *Environ Health Perspect*. 1989; Jul;82:185-8.
- NIOSH. 1974. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to benzene. Washington, DC : U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH 74-137.

- Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed* 1974;32:75-83.
- Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory elimination of organic solvents in man. benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed* 1974;32:85-91.
- Norpoth K, Stucker W, Krewer E, Muller G. Biomonitoring of benzene exposure by trace analyses of phenylguanine. *Arch Occup Environ Health* 1988;60:163-168.
- NTP (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of benzene (CAS No. 71-43-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 289; NIH Publication 86-2545).
- Nylander PO, Olofsson H, Rasmuson B, Savahlin H. Mutagenic effects of petrol in drosophila melanogaster. I. Effects of Benzene and 1, 2-Dichloroethane. *Mutat. Res* 1978;163-167.
- Oil Companies European Organization for Environment. Health and Safety (CONCAWE): Review of European Oil Industry Benzene Exposure CONCAWE, Brussels (November 1994).
- OSHA. 1987. Benzene. U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910.1028.
- Ott MG, Townsend JC, Fishbeck WA, Langner RA. Mortality among workers occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health* 1978;33:3-10.
- Paci E, Buiatti E, Costantini AS, Miligi L, Pucci N et al. Aplastic

- anemia, leukemia and other cancer mortality in a cohort of shoe workers exposed to benzene. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15:313-318.
- Pagnotto LD, Elkins HB, Brugsh HG, et al. Industrial benzene exposure from petroleum naphtha : I. Rubber coating industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1961;22:417-421.
- Parke DV, Williams RT. Studies in detoxication. 49. The metabolism of benzene containing [¹⁴C]benzene. *Biochem J* 1953;54:231-238.
- Parry JM. : Summary report on the performance of the yeast and aspergillus assay. In : Evaluation of short-term tests for carcinogens : Report of the international program on chemical safety collaborative study on in vitro assays, pp. 25-46. J. Ashby FJ. deSerres M. Draper, et al: Eds. Elsevier, Amsterdam, 1985.
- Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, et al. Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort. II. risk estimates. *Risk Anal* 1994;14:155-161.
- Pekari K, Vainiotalo S, Heikkila P, et al. Biological monitoring of occupational exposure to low levels of benzene. *Stand J Work Environ Health* 1992;18(5):317-322.
- Pellack-Walker P, Blumer JL. DNA Damage in L5178YS cells following exposure to benzene metabolites. *Mol. Pharmacol* 1983;30:42-47.
- Perbellini L, Faccini GB, Pasini F, et al. Environmental and occupational exposure to benzene by analysis of breath and blood. *Br J Ind Med* 1988;45:345-352.
- Picciano DJ. Cytogenetic study of workers exposed to benzene. *Environ Res* 1979;19:33-39.
- Picciano DJ. Monitoring industrial populations by cytogenetics

- procedures. In : Proceedings of a workshop on methodology for assessing reproductive hazards in the workplace, pp. 293-306. PF. Infante and M.S. Legator, Eds. U.S. Government Printing Office, Washington, DC (1980).
- Pitarque M, Carbonell E, Lapena N, Marsa M, Valbuena A, Cerus A, Marcos R. SCE analysis in peripheral blood lymphocytes of a group of filling station attendants. *Mutat Res* 1997;390:153-159.
- Pitot HC, Glauert HP, Hanigan M. The significance of selected biochemical markers in the characterization of putative initiated cell populations in rodent liver. *Cancer Lett.* 1985; Oct;29(1):1-14.
- Pollini G, Biscaldi GP, Robustelli della Cuna G. Chromosome changes in lymphocytes five years after benzene haemopathy. *Med Lav* 1969;60:743-758.
- Pongracz K, Bodell WJ. Detection of 3'-hydroxy-1, N6-benzetheno-2'-deoxyadenosine 3'-phosphate by ³²P postlabelling of DNA reacted with p-benzoquinone. *Chem Res Toxicol* 1991;4:199-202.
- Popp W, Vahrenholz C, Yaman S, et al. Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange frequency in the lymphocytes of female workers exposed to benzene and toluence. *Carcinogenesis* 1992;13(1):57-61.
- Post GB, Snyder R, Kalf GF. Inhibition of RNA synthesis and interleukin-2 production in lymphocytes in vitro by benzene and its metabolites, hydroquinone and p-benzoquinone. *Toxicol Lett.* 1985;29:161-167.
- Reddy MV, Bleicher WT, Blackburn GR, Mackerer CR. DNA adduction by phenol hydroquinone, or benzoquinone in vitro but not in vivo nuclease P1-enhanced ³²P-postlabelling of adducts as

- labeled nucleoside biphosphates, dinucleotides and nucleoside monophosphates. *Carcinogenesis* 1990;11:1349-1357.
- Renova NW. Concerning auto-immunity shifts in chronic occupational benzol poisoning. *Gig Tr Prof Zabol* 1962;7:38-42.
- Rickert DE, Baker TS, Bus JS, Barrow CS, Irons RD. Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;49:417-423.
- Rinsky RA, Alexander B, Smith MD, Hornung R, Filloon TG, et al. Benzene and leukemia an epidemiological risk assessment. *New Engl J Med* 1987;316:1044-1050.
- Rinsky RA, Young RJ, Smith AB. Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med.* 1981;2(3):217-45.
- Rodella S, Ciccone G, Rege-Cambrin G, Vineis P. Cytogenetics and occupational exposures in acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. Working Group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy. *Scand J Work Environ Health.* 1993; Dec;19(6):369-74.
- Rothman N, Haas R, Hayes RB, et al. Benzene induces gene-duplicating but not geneinactivating mutations at the glycophorin A locus in exposed humans. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:4069-4073.
- Rozen MG, Snyder CA, Albert RE. Depressions in B- and T-lymphocyte mitogen-induced blastogenesis in mice exposed to low concentrations of benzene. *Toxicol Lett* 1984;20:343.
- Rozenkaranz HS, Leifer Z. Determining the DNA modifying activity of chemicals using the DNA polymerase-deficient escherichia coli. in : *Chemical Mutagens : Principles and Methods for their Detection*, Vol. 6, pp. 109-147. F.J. deSerres and A. Hollaender, Eds. Penum, New York (1980).

- Ruiz MA, Augusto LG, Vassallo J, Vigorito AC, Lorand-Metze I, Souza CA. Bone marrow morphology in patients with neutropenia due to chronic exposure to organic solvents (benzene): early lesions. *Path Res Pratt* 1994;190:151-154.
- Rusch GM, Leong BK, Laskin S. Benzene metabolism. *J Toxicol Environ Health* 1977;2:23-36.
- Rushton L, Alderson M. (1981) An epidemiological survey of eight oil refineries in Britain. *Br J Ind Med* 1981;38:225-234.
- Sabourin PJ, Chen BT, Lucier G, Birnbaum LS, Fisher E, Henderson RF. Effect of dose on the absorption and excretion of ¹⁴C benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;87:325-336.
- Sabourin PJ, Sun JD, MacGregor JT, Wehr CM, Birnbaum LS, Lucier G Sandmeyer EE. (1981) Aromatic hydrocarbons. In: Clayton GD & Clayton FE ed. *Patty's Industrial hygiene and toxicology*, 3rd revised ed. New York, Interscience Publishers, vol 2, pp 3253-3283.
- Sardas S, Karakaya AE, Furtun Y. Sister chromatid exchanges in workers employed in car painting workshops. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:33-35.
- Sarto F, Cominato I, Pinton AM, et al. A cytogenetic study on workers exposed to low concentrations of benzene. *Carcinogenesis* 1984;5:827-832.
- Sasiadek M, Jagielski J. Localization of break-points in chromosomes of workers occupationally exposed to benzene abstract. *Clin Genet* 1985;28:462.
- Sasiadek M, Jagielski J, Smolik R. Localization of breakpoints in the karyotype of workers professionally exposed to benzene. *Mutat Res* 1989;224:235-240.

- Sawahata T, Neal RA. Biotransformation of phenol to hydroquinone and catechol by rat liver microsomes. *Mol Pharmacol* 1983;23:453-460.
- Schnatter AR, Nicholich MJ, Bird MG. Determination of leukemogenic benzene exposure concentrations refined analyses of the pliofilm cohort. *Risk Anal* 1996.
- Schwetz BA. A Review of the Developmental Toxicity of Benzene. In: *Advances in Modern Environmental Toxicology, Vol.IV, Carcinogenicity and Toxicity of Benzene*, pp.17-21. MA Mehlman, Ed. Princeton Scientific, Princeton, NJ(1983)
- Sellyei M , Kelemen E. Chromosome study in a case of granulocytic leukemia with "pelgerisation" seven years after benzene pancytopenia. *Eur J Cancer* 1971;7:83-85.
- Selvin S, Rappaport S, Spear R, Schulman J, Francis M. A note on the assessment of exposure using one-sided tolerance limits. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987 Feb;48(2):89-93.
- Sherwood RJ Benzene the interpretation of monitoring results. *Ann Occup Hyg.* 15:409-421(1972b)
- Shimizu M, Yasui Y, Matsumoto N. Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in salmonella typhimurium a series of chloro-or fluoro-nitrobenzene derivatives. *Mutat Res* 1983;116:217-238.
- Sittert NJ, Boogaard PJ, Beulink GD. Application of the urinary S-phenylmercapturic acid as a biomaker for low level of exposure to benzene in industry. *Brit J Ind M* 1993;50:460-467
- Skowronski GA, Turkall RM, Abdel-Rahman MS. Soil adsorption alters bioavailability of benzene in dermally exposed male rats. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988 49(10):506-511.

- Snyder CA. (1987) Benzene in Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. Volume 1: Hydrocarbons, 2nd ed. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, pp 3-37.
- Snyder R, Lee EW, Kocsis JJ. Binding of labelled metabolites to mouse liver and bone marrow. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978;20:191-194.
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar A, Wolman S, Bromberg I, Erlichman MN, Laskin S. (1978a) Hematotoxicity of inhaled benzene to Sprague dawley rats and AKR mice at 300 ppm. *J Toxicol Environ Health* 1978;4:605-618.
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar AR, Albert RE. Evidence for hematotoxicity and tumorigenesis in rats exposed to 100 ppm benzene. *Am J Ind Med* 1984;5: 429-434.
- Snyder R, Jowa L, Witz G, Jakf G, Rushmore T. Formation of reactive metabolites from benzene. *Arch Toxicol* 1987;60(1-3):61-64.
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar A, Bromberg I, Laskin S, Albert RE. The inhalation toxicology of benzene: incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity in AKR/J and C57BL/6J mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;54: 323-331.
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar A, et al. Hematotoxicity of inhaled benzene to sprgue dawley rats and AKR mice at 300ppm. *J Toxicol Environ Health* 1978;4:605-618.
- Stommel P, Muller G, Stucker W, Verkoyen C, Schobel S, Norpoth K. Determination of S-phenylmercapturic acid in the urine-an improvement in the biological monitoring of benzene exposure. *Carcinogenesis*. 1989; Feb;10(2):279-82.
- Styles JA, Richardson CR. Cytogenetic effects of benzene dosimetric

- studies on rats exposed to benzene vapour. *Mutat Res* 1984;135:203-209.
- Sun JD, Medinsky MA, Birnbaum LS. Benzene hemoglobin adducts in mice and rats characterization of formation and physiological modeling. *Fundam Appl Toxicol* 1990;15:468-475.
- Swaen GMH, Slangen JJM, Volovics A, Hayes RB, Scheffers T, Sturmans F. Mortality of coke plant workers in the netherlands. *Br J Ind Med* 1991;48:130-135.
- Tauber JB. Instant benzol death. *J Occup Med*. 1970 Dec;12(12):520-3.
- Thienes H, Haley TJ. *Clinical toxicology* 5th ed Philadelphia, Pennsylvania, Lea & Febiger 1972:124-127.
- Tice RR, Vogt TF, Costa DL. Effect of sex, strain, age and route of exposure on benzene-induced sister chromatid exchange SCE in murine bone marrow. *Environ Mutagen* 1981;3:338-339.
- Tompa A, Major J, Jakab MG. Monitoring of benzene-exposed workers for genotoxic effects of benzene improved-working-condition-related decrease in the frequencies of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res* 1994;304(2):159-165.
- Tondel M, Persson B, Carstensen J. Myelofibrosis and benzene exposure. *Occup Med* 1995;45(1):51-52.
- Tough IM, Court-Brown WM. Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. *Lancet* 1965;1:684.
- Tough IM, Smith PG, Court-Brown WM, Harnden DG. Chromosome studies on workers exposed to atmospheric benzene the possible influence of age. *Eur J Cancer* 1970;6:49-55.
- Townsend JC, Ott MG, Fishbeck WA. Health exam findings among individuals occupationally exposed to benzene. *J Occup Med* 1978;20:543-548.

- Tsai SP, Wen CP, Weiss NS, Wong O, McClellan WA, Gibson RL. Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *J Occup Med* 1983;25:685-692.
- Tunek A, Platt KL, Bentley P, Oesch F. Microsomal metabolism of benzene to species irreversibly binding to microsomal protein and effects of modification of this metabolism. *Mol Pharmacol* 1978;14:920-929.
- Tulkel B, Egeli U. Analysis of chromosomal aberrations in shoe workers exposed long term to benzene. *Occupational and Environmental Medicine* 1994;51:50-53.
- Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol* 1985;8:425-430.
- Uyeki EM, Ashkar AE, Shoeman DW, Bisel TU. Acute toxicity of benzene inhalation to hemopoietic precursor cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;40: 49-57
- Van den Berghe H, David G, Broeckaert-Van Orshoven A, Louwagie A, Verwilghen R, et al. A new chromosome anomaly in acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Hum Genet.* 1979 Jan 25;46(2):173-80.
- Vara P, Kinnunen O. Benzene toxicity as a gynecologic problem. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1946;26:433-452.
- Vogel EW. Summary report on the performance of the drosophila assays. In *Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens : Report of the International Program on Chemical Safety Collaboration Study on in vitro Assays*, pp. 47-57. J. Ashby, F.J. deSerres, M. Draper, et al., Eds. Elsevier, Amsterdam, 1985.
- Vogel K, Bentley P, Platt KL, Oesch F. Rat liver cytoplasmic dihydrodiol dehydrogenase. *J Biol Chem* 1980;255:9621-9625.

- Ward CO, Kuna RA, Snyder NK, Alsaker RD, Coate WB, Craig PH. Subchronic inhalation toxicity of benzene in rats and mice. *Am J Ind Med* 1985;7:457.
- Watanabe T, Endo A, Kato Y, et al. Cytogenetics and cytokinetics of cultured lymphocytes from benzene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;46:31-41.
- Winek CL, Collom WD. Benzene and toluene fatalities. *J Occup Med* 1971;13: 259-261.
- Winek CL, Collom WD, Wecht CH. Fatal benzene exposure by glue sniffing. *Lancet* March 1967;25:683.
- Witz G, Maniara W, Mylavarapu V, Goldstein BD. Comparative metabolism of benzene and trans, trans-muconaldehyde to trans, trans-muconic acid in DBA/2N and C57Bl/6 mice. *Biochem Pharmacol* 1990;40:1275-1280.
- Wong O. An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene II dose response analyses. *Br J Ind Med* 1987;44:382-395.
- Xia Z-L, Xi-Peng J, Pei-Lian, et al. Ascertainment corrected prevalence rate (ACPR) of leukopenia in workers exposed to benzene in small-scale industries calculated with capture-recapture methods. *Biomed Environ Sci* 1995;8:30-34.
- Yardley-Jones A, Anderson D, Jenkinson PC, Lovell DP, Blowers SD, Davies MJ. Genotoxic effects in peripheral blood and urine of workers exposed to low level benzene. *Br J Ind Med* 1988;45:694-700.
- Yardley-Jones A, Anderson D, Lovell DP, Jenkinson PC. Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene. *Br J Ind Med*. 1990; Jan;47(1):48-51.

- Yin S, Li G, Hu Y, et al. Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind Health* 1982;25:113-130.
- Yin S, Li Q, Liang Y. 1982a. Significance of leukocyte alkaline phosphatase in the diagnosis of chronic benzene poisoning. *Reg Toxicol Pharmacol* 1982;2:209-212.
- Yin SN, Li Q, Liu Y, et al. 1987a. Occupational exposure to benzene in China. *Br J Ind Med* 1987;44:192-195.
- Yin S-N, Li G-L, Tain F-D, Fu Z-I, Jin C, et al. A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers. *Environ Health Perspect* 1989;82:207-213.
- Zhang L, Roberts ML, Kolachana P, Davison AJ, Smith MT. Benzene metabolite, 1,2,4-benzenetriol, induces micronuclei and oxidative DNA damage in human lymphocytes and HL60 cells. *Environ Mol Mutagenesis* 1993;21:339-348.