

연구자료
독성 93-2-14

스티렌 취급근로자의 염색체 이상연구

1993



한국산업안전공단
산업보건연구원

제출문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고서를 “스티렌 취급근로자의 염색체이상연구”의 연구보고서로 제출합니다.

1993년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 정 호 근

연구책임자 : 기술직 4급 맹 승 희

공동연구자 : 수석연구원 강 성 규

책임연구원 유 일 재

책임연구원 양 정 선

기술직 4급 정 용 현

기술직 5급 이 종 성

목 차

Abstract	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 연구대상	6
2. 연구방법	6
III. 결과	9
1. 배양세포에서의 염색체이상	9
2. 스티렌 취급근로자의 일반적 특성	12
3. 스티렌 취급근로자의 폭로농도	13
4. 스티렌 취급근로자의 염색체이상	13
IV. 고찰	16
V. 결론 및 요약	10
VI. 참고문헌	22

Aberrations of Styrene Exposed Workers

Seung Hee Maeng, Sung Kyu Kang, Jung Sun Yang, Yong Hyun Chung,
Jong Sung Lee and Il Je Yu

Industrial Toxicology Laboratory, Industrial Health Research
Institute, Korea Industrial Safety Corporation,
34-4 Kusan dong, Buk gu, Inchon, 403-120, Korea

- Abstract -

We analyzed styrene concentrations in air and in blood, mandelic acid in urine, and chromosome aberrations in peripheral lymphocytes of twenty one styrene-exposed workers in two reinforced plastic factories. In addition, in vitro testing for chromosome aberration was carried out.

The dose-dependent clastogenicity of styrene was confirmed in the cultured Chinese hamster lung cell(CHL) with metabolic activation.

The environmental styrene concentrations and urinary mandelic acid levels of analyzed subjects were different in two plants examined, but the exposure levels in most workers examined were lower than the permissible exposure levels. Chromosome aberrations of the styrene exposed workers showed no increase in the percentage of aberrant cells as compared with the control group.

No correlation was found between the exposure levels and the frequencies of chromosome aberrations in workers.

스티렌 취급근로자의 염색체이상연구

맹 승희, 강 성규, 양 정선, 정 용현, 이 종성, 유 일제

한국산업안전공단 산업보건연구원 산업독성연구실

인천직할시 북구 구산동 34-4, 430-120

I. 서론

스티렌(styrene: ethenylbenzene; CAS No. 100-42-5)은 공기나 빛에 노출되면 중합 및 산화가 쉽게 이루어지는 액상물질로서 동물 및 사람의 스티렌흡수는 비교적 빠르고 전신에 넓게 분포되는데 주로 지방조직에 저장되어 천천히 제거되므로 장기간 반복해서 폭로될 경우 생체내 축적이 이루어지고 이는 주로 7,8-epoxide로 생체변환되어 독성을 일으키게 된다(IPCS, 1983). 이 스티렌은 강화플라스틱, 레진, polymer, copolymer의 생산에 쓰여 1990년의 세계적 소비량은 총 1,360만톤으로 추정되었다(IARC, 1985).

사람에 있어서의 스티렌의 폭로는 주로 산업장에서 이루어지고 있는데 외국의 경우 스티렌 작업장의 기중농도는 유리섬유 강화플라스틱 파이프라인 조립공장의 경우 0.8-570 mg/m³ 으로, 플라스틱 보우트 부품 생산공장의 경우 105-605 mg/m³ 으로 보고되어 있고 이 경우 주된 폭로경로는 흡입이었다(IARC, 1979).

스티렌에 폭로되었을 때 암발생의 가능성을 갖는지의 여부를 구명하는 유전 독성에 관한 실험적 연구는 in vitro 및 in vivo로 자주 이루어져 왔는데 여러 실험보고에서 스티렌은 대사활성시 변이원성을 갖는 것으로 나타났으나(Einisto 들, 1993; Jantunen 들, 1986; Meester 들, 1981; Watterberg들, 1987), 일부 실험보고에서는 상이한 결과를 보인 것도 있었다(Brams들, 1987; Dunkel 들, 1985; Linnainmaa, 1978; Loperino 들, 1976).

작업환경내의 유해물질의 폭로정도를 생물학적으로 측정해 낼 수 있는 방법 중 특히 발암물질에 대한 유전학적 지표는 환경과 관련해 유발될 수 있는 암의 예방을 위한 민감한 초기 경보 시스템이라 할 수 있다(Perera 들, 1992). 발암원과 DNA 혹은 단백질과의 adduct, 자매염색체교환, 소핵의 형성, DNA사슬의 절단 및 DNA 수복능에 관한 생물학적 지표들에 관한 연구는 이들 지표들이 화학물질의 저용량에서의 용량반응관계, 지표들간의 상관관계와 비슷한 농도의 발암원에 노출된 개개인의 변이등을 설명하는데 도움을 주어왔다(Perera 들, 1992; Wogan, 1992).

작업장에서 스티렌에 폭로된 근로자를 대상으로한 연구는 1978년 Meteroja들의 연구가 시초로서 스티렌 폭로 근로자에서 대조군에 비해 증가된 빈도의 염색체이상이 보고된 이래 소핵시험 및 자매염색체이상등 세포유전적 방법을 이용한 모니터링이 계속되어 왔는데 그 결과들은 각각 다르게 보고되었다(Camurri 들, 1984; Kelsey 들, 1990; Sorsa 들, 1991; Tomanin 들, 1992; Yager 들, 1990).

이에 본 연구에서는 한국내 강화플라스틱 제조공장으로 스티렌을 취급하는 사업장을 대상으로 기중 스티렌농도, 작업자의 혈중 스티렌농도, 뇨중 대사산물의 농도 및 말초혈액임파구에서의 염색체이상빈도를 측정하여 서로 비교하고, 배

양세포를 이용한 시험결과와 비교함으로써 작업장에서의 스티렌폭로를 평가하는데 세포유전적 방법중 염색체이상시험법이 좀더 민감한 생물학적 폭로평가방법으로 활용될 수 있는지의 여부를 밝혀보고, 국내 작업자의 스티렌에 의한 유전독성 및 발암성에 관한 예측자료로써 활용하고자 한다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구대상

가. 배양세포

본 연구에서 in vitro의 실험방법으로 이용한 세포는 Chinese hamster lung cell(CHL 세포)이었다.

나. 스티텐 취급 근로자

본 연구는 국내에서 강화플라스틱을 제조하는 2개의 사업장에서 스티텐을 취급하고 있는 근로자 27명중 시료의 채취, 분석 및 염색체이상표본제작이 가능하였던 21명을 대상으로 하였고 근로자에 대한 염색체이상시험의 대조군으로는 직업적으로 스티텐에 폭로된 적이 없는 사무직 근로자 10명을 선정하였다. 연구대상자에 대하여는 모두 설문지를 통해 근무경력, 질병유무상황, 약물복용여부, 흡연경력등을 면접조사한 다음 시료를 채취하였다.

2. 연구방법

가. 배양세포에 대한 염색체이상분석

본 실험에 이용한 CHL세포에 대한 염색체이상분석은 石館 基(1991)의 방법에 의하여 실시하였는데 CHL 세포는 10% Fetal Bovine Serm(GIBCO)과 Penicillin과

Streptomycin을 포함시킨 MEM(minimum essential medium, GIBCO)에 단층배양하여 사용하였다. 직접법과 대사활성화법을 병행하여 실시하였는데 이때 사용한 대사활성제인 S9(Kikoman Co.)은 PB(phenobarbital) 과 BF(5,6-benzoflavon)를 투여한 원쥐(Sprague-Dawley Rat)의 간장에서 분리한 것을 사용하였다.

스티렌(Junsei Co.)의 투여는 농도 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0 mg/ml으로 배지액내에 투여하였는데 3시간 스티렌처리하고 Phosphate Buffered Saline으로 세척한 후 다시 10% Fetal Bovine Serum이 포함된 신선한 배지로 21시간 추가배양한 다음 세포를 수집하였다. 염색체표본의 작성은 세포수집 3시간전에 Colcemid용액(0.1 μ g/ml)을 처리하고 세포수집후 75 mM KCl용액을 거쳐 Carnoy고정액(methanol: glacial acetic acid=3:1, v/v)에 3회 고정한 후 Giemsa염색하였다. 염색체이상은 각 표본마다 100개의 중기세포를 관찰하여 분석하였다.

나. 기증, 혈중 스티렌 농도측정 및 뇨중 대사산물의 측정

작업장의 기증 시료는 연구대상에게 개인용 시료포집기(MSA Co.)를 착용시켜 활성탄관을 이용하여 약 60-70분 간격으로 4회 이상 포집하였다. 유량은 0.2 L/ml으로 하였고 포집직전과 직후 3회의 유량을 측정하여 그 평균치로 유량을 보정하였다. 혈중 스티렌 시료는 하루 8시간 작업시간이 되는 오후 5시경에 작업현장에서 근로자의 전완정맥에서 채취하였다. 채혈한 혈액은 냉장보관하여 실험실로 이송하였고 48시간 이내에 분석을 완료하였다. 뇨중 만델릭산은 작업이 끝나는 시점에 미리 준비된 플라스틱 용기에 받도록 하여 혈청분리관으로 일정량을 취하였다.

기증 혹은 혈중 스티렌 및 뇨중 만델릭산의 분석은 NIOSH법(NIOSH, 1984)에

따라 실시하였는데 먼저 기중 스티렌은 가스크로마토그래피용 바이알에 시료를 옮겨 이황화탄소로 탈착한 후 가스크로마토그래피(Hewlett Packard, HP 5890 sereis II)로 분석하였고, 혈중 스티렌은 headspace sampler를 사용하여 역시 가스크로마토그래피로 분석하였다. 뇨중 만데릭산은 탈이온수로 희석한 후 HPLC(Waters co.)로 분석하였다. 이때 스티렌 및 만데릭산의 표준품은 Sigma사 제품을 사용하였으며, 뇨중 creatinine은 Roche사의 COBAS MIRA 자동 생화학분석기를 이용하여 분석하였다.

다. 스티렌 취급 근로자에 대한 염색체이상분석

스티렌 취급 근로자의 염색체는 말초혈액임파구에서 관찰분석하였는데 혈액 임파구는 당일 작업종료후 기중 및 혈중 스티렌 농도 측정을 위한 시료채취시 함께 채취하였다. 즉 측정대상 근로자의 전완정맥의 말초혈액을 heparin을 넣은 vacutainer(Becton-Dickinson)에 채취한 다음 상온의 밀폐용기에 보관하여 실험실로 운반하여 즉시 배양을 시작하였다. 이때 혈액임파구는 Verma와 Babu(1992)의 방법에 따라 전혈배양하였는데 L-glutamine과 10% 우태아혈청(GIBCO), 2% phytohemagglutinin(PHA-M, Sigma), Penicillin(100 unit/ml), streptomycin(100 µg/ml)을 넣은 RPMI 1640(GIBCO)에 배양하되 배양시간은 72시간으로 5%의 농도로 CO₂가 공급되는 37 °C Incubator(NUAIRE)에서 배양하였다. 세포수집 3시간전에 Colcemid(0.1 µg/ml)를 첨가하였고 수집한 혈액임파구는 75 mM의 KCl 저장용액에 30분간 처리하였다. 염색체표본은 신선하게 준비한 Carnoy고정액에 3회 고정후 공기건조시킨 다음 Giemsa액에 염색하여 작성하였다. 염색체 이상은 표본마다 100개의 중기세포를 광학현미경으로 관찰하여 분석하였다.

III. 결 과

1. 배양세포에서의 염색체이상

CHL세포에 0.5 mg/ml부터 농도단계별로 스티렌을 투여하여 염색체이상빈도를 관찰한 결과 최고농도인 0.5 mg/ml에서는 스티렌에 의한 세포독성으로 염색체를 관찰할 수 없었다. 0.25 mg/ml의 농도부터 염색체를 관찰할 수 있었는데 대사활성효소를 투여하지 않은 직접법의 경우 염색체이상의 빈도는 낮았으나 농도구배에 따라 점차 증가하는 양상을 보였다(Table 1, Fig.1).

대사활성효소로 PB와 BF로 유도된 흰쥐의 간장 S9을 사용한 경우 0.125 mg/ml의 농도부터 염색체이상을 관찰할 수 있었으며 농도구배에 따른 용량반응성을 확인할 수 있었다(Table 2, Fig.1). 유발된 염색체이상의 형태는 대부분이 염색분체형이었는데 특히 절단(chromatid break)이 많았다.

Table 1. The frequency(%) of chromosome aberrations induced by styrene without metabolic activation

conc.of styrene (mg/ml)	pol	gap	ctb	cte	csb	cse	total	
							-g	+g
0	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0.5	1.0
0.0625	0.5	1.0	2.0	0	0	0	2.0	3.0
0.125	0.5	1.5	1.5	0.5	0	0	1.5	3.5
0.25	1.0	1.5	2.0	0	0	0	2.0	4.5

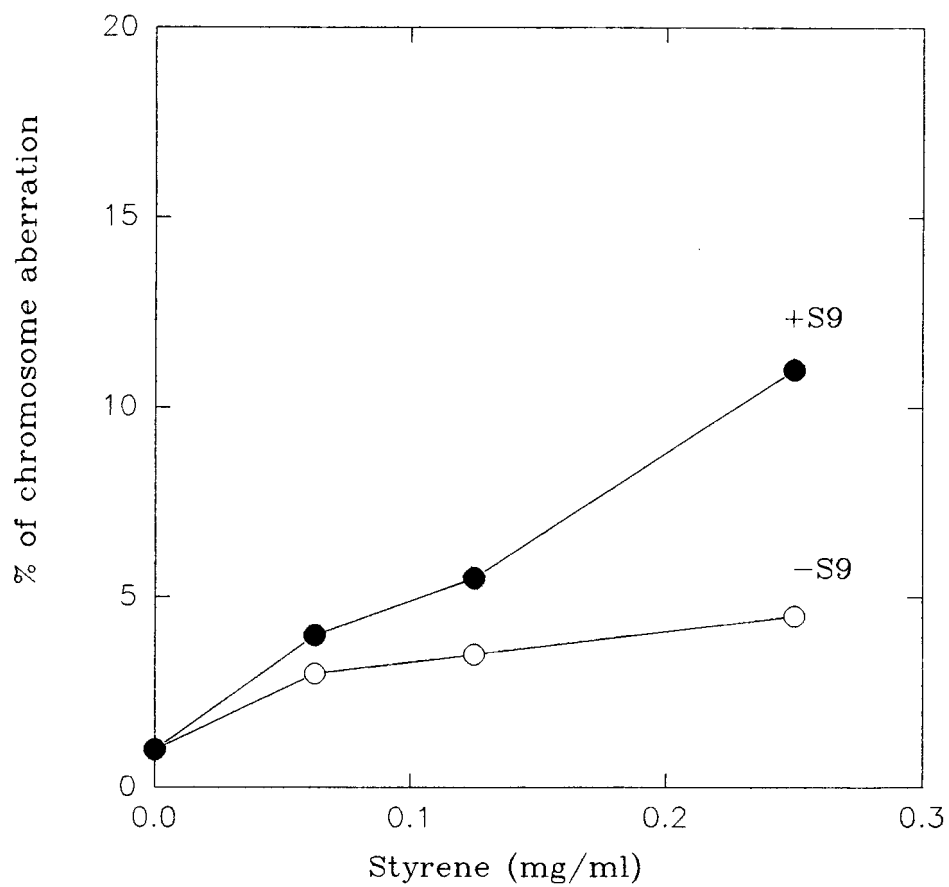
pol;polyploid, ctb;chromatid break, cte;chromatid exchange, csb; chromosome break, cse;chromosome exchange, g;gap

Table 2. The frequency(%) of chromosome aberrations induced by styrene with metabolic activation

conc.of styrene (mg/ml)	pol	gap	ctb	cte	csb	cse	total	
							-g	+g
0	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0.5	1.0
0.0625	0.0	1.5	1.5	1.0	0	0	2.5	4.0
0.125	0.5	1.5	3.0	0.5	0.5	0.5	4.5	5.5
0.25	1.5	2.5	5.0	2.5	0	0	7.5	11.0

pol;polyploid, ctb;chromatid break, cte;chromatid exchange, csb; chromosome break, cse;chromosome exchange, g;gap

Figure 1. Frequency of chromosome aberration
in CHL cells treated with styrene.



2. 스티렌 취급근로자의 일반적 특성

본 연구의 대상이 된 국내 강화플라스틱 제조사업장(A, B)에서 스티렌에 폭로된 사람중 연구대상자가 된 사람은 각각 8명, 13명으로 이들의 평균연령은 각각 26.6세(22-34), 40.9세(29-53)로 B사업장의 근로자 평균연령이 다소 높았고, 스티렌 취급사업장에의 근무경력은 각각 48.0개월(16-90), 44.8개월(4-202)으로 비슷하였다. 이들중 흡연자는 각각 7명, 2명으로 A사업장에 흡연자수가 많았으나 일일 흡연량은 20개피정도로 비슷하였다. 대조군인 일반사무직근로자 10명의 평균연령은 33.3세(28-38)로 흡연자는 5명으로 평균 흡연량은 스티렌 취급근로자와 같았다(Table 3).

Table 3. Data pertinent to the individuals studied

Variable	Plant A	Plant B	Controls
Number	8	13	10
Age	26.6 $\pm$ 3.9 (22-34)	40.9 $\pm$ 6.8 (29-53)	33.3 $\pm$ 3.6 (28-38)
Duration of Exposure* (months)	48.0 $\pm$ 9.2 (16-90)	44.8 $\pm$ 56.9 (4-202)	-
Smoking status			
Smokers	7	2	5
Non-smokers	1	11	5

* Mean $\pm$ S.D. (range)

3. 스티렌 취급근로자의 폭로농도

본 연구의 대상 사업장의 스티렌 농도 분석결과(Table 2) 강화플라스틱 제조 사업장 A, B.의 스티렌 폭로는 A사업장이 B사업장에 비해 농도가 조금 높게 폭로되고 있었으나 대개 근로자에게서 허용 권고치보다 낮았다. 기중 스티렌농도는 시간 가중 평균농도로 하였을때 A, B 사업장에서 각각 32.14 ppm(14.26-76.95), 14.88 ppm(1.88- 134.7)으로 A사업장에서는 2명이, B사업장에서는 3명이 노동부가 고시한 허용농도 50 ppm보다 높은 기중스티렌 농도에 폭로되고 있었다. 또한 근로자들에 대한 혈중 스티렌농도는 각각 0.52 mg/L(0.19-1.03), 0.11 mg/L(0.02-0.16)로 A사업장의 2명이 ACGIH의 권고치이상이었으며, 스티렌의 대사산물인 뇨중 만델릭산의 농도는 각각 0.67 g/g creatinine(0.30-1.84), 0.21 g/g creatinine(0.02-0.69)으로 A사업장의 1명이 ACGIH의 권고치보다 높았다.

4. 스티렌 취급근로자의 염색체이상

본 연구에서 스티렌에 폭로된 근로자 21명에 대한 말초혈액임파구에서의 염색체이상빈도분석 결과(Table 5), A사업장이 B사업장에 비하여 다소 높은 농도의 스티렌에 폭로되고 있었으나 A, B 사업장의 스티렌 취급 근로자군의 경우 각각 1.3%, 1.2%로 A, B 모두 염색체이상빈도가 대조군 1.3%에 비해 빈도가 전혀 증가한 양상을 보이지 않았으며 기중 및 혈중 스티렌 농도와 뇨중 만델릭산의 농도가 권고치보다 높게 폭로되었던 사람의 경우도 대조군에 비해 염색체이상 빈도의 증가는 관찰할 수 없었고 근무경력이 가장 길었던 근로자(202 개월)에게서도 염색체이상빈도의 증가를 관찰 할 수 없었다. 흡연에 의한 차이도 관찰할 수 없었다.

Table 4. Concentrations of styrene and its metabolite in styrene-exposed Workers studied

Individual	Styrene in Air (ppm)	Styrene in Blood (mg/L)	Mandelic acid in urine(g/g creatinine)
Plant A			
A1	76.95	0.19	1.18
A2	68.61	0.53	0.39
A3	35.58	0.39	1.84
A4	23.22	0.85	0.40
A5	14.26	1.03	0.30
A6	38.18	0.37	0.34
A7	14.93	0.42	0.35
A8	32.07	0.39	0.54
Mean	32.14*	0.52	0.67
+SD	+1.86	+0.27	+0.55
(Range)	(14.26-76.95)	(0.19-1.03)	(0.30-1.84)
Plant B			
B1	134.7	0.148	0.446
B2	6.94	0.067	0.186
B3	30.76	0.158	0.134
B4	29.74	0.109	0.090
B5	6.94	0.067	0.186
B6	24.94	0.144	0.446
B7	5.08	0.084	0.690
B8	70.27	0.124	0.186
B9	1.88	0.024	0.059
B10	10.52	0.123	0.064
B11	4.83	0.072	0.025
B12	4.26	0.100	0.016
B13	82.27	0.145	0.186
Mean	14.88*	0.11	0.21
+SD	+3.60	+0.04	+0.20
(Range)	(1.88-134.7)	(0.02-0.16)	(0.02-0.69)

* Geometric Mean±S.D.

Table 5. The frequency(%) of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes of the styrene-exposed workers and controls

type individual	pol	gap	ctb	cte	csb	cse	total	
							-g	+g
Plant A								
A1	0	1	1	0	0	0	1	2
A2	0	0	1	0	0	0	1	1
A3	1	0	1	1	0	0	2	2
A4	1	0	0	0	0	0	0	0
A5	0	0	1	1	0	0	2	2
A6	0	1	0	0	0	0	0	1
A7	0	0	0	0	1	0	1	1
A8	0	1	0	0	0	0	0	1
Mean±SD	0.3	0.4	0.5	0.3	0.1	0	0.9±0.8	1.3±0.7
Plant B								
B1	0	1	2	0	0	0	2	3
B2	0	0	1	0	0	0	1	1
B3	0	1	0	1	0	0	1	2
B4	0	1	0	0	0	0	1	0
B5	1	0	0	0	0	0	0	0
B6	0	0	1	0	0	0	1	1
B7	0	0	0	0	0	0	0	0
B8	0	1	0	1	1	0	2	3
B9	0	0	1	0	0	0	1	1
B10	0	0	0	0	0	0	0	0
B11	0	1	1	0	0	0	1	2
B12	0	0	0	0	0	0	0	0
B13	0	2	1	0	0	0	1	3
Mean±SD	0.1	0.5	0.5	0.2	0.1	0	0.9±0.7	1.2±1.2
Controls								
C1	0	1	0	1	0	0	1	2
C2	1	0	1	1	0	0	2	2
C3	0	0	0	0	0	0	0	0
C4	0	1	1	0	0	0	1	2
C5	0	0	1	0	0	0	1	1
C6	0	1	0	0	0	0	0	1
C7	0	0	0	0	0	0	0	0
C8	0	1	1	0	0	0	1	2
C9	0	0	0	0	1	0	1	1
C10	0	0	1	1	0	0	2	2
Mean±SD	0.1	0.4	0.5	0.3	0.1	0	1.0±0.7	1.3±0.8

pol;polyploid, ctb;chromatid break, cte;chromatid exchange, csb; chromosome break, cse;chromosome exchange, g;gap

IV. 고찰

지금까지 스티렌에 대한 유전독성에 관한 연구에 의하면 스티렌은 살모넬라 균을 이용한 변이원성시험에서 염기쌍치환을 유발하는 것으로 되어 있고(de Meester들, 1981), HGPRT locus등의 점돌연변이와 UDS(unscheduled DNA synthesis)의 변이는 유발하지 않는 것으로 보고되어 있다(Loperino, 1981, Loperino들, 1978). 또한 Linnaïmnaa들(1978)은 사람임파구를 전혈배양하여 스티렌을 처리하였을때 외부적으로 대사활성화하지 않은 상태에서 염색체 절단과 소핵을 유발시킨 바 있으나, De Raat(1978)는 S9 mix의 첨가와 함께 스티렌을 실험적으로 CHO세포에 처리했을때 자매염색체교환을 관찰하지 못하였다. 이때 이들은 in vitro로 스티렌대사활성시 생성된 styrene oxide가 S9 mix에 존재하는 epoxide hydratase에 의해 비활성화되므로 자매염색체교환의 유발을 억제한다고 고찰한 바 있었다. 이와같이 포유류 배양세포를 이용한 실험에서 스티렌이 유전독성을 갖는지에 대한 연구는 다수인데 그 결과가 서로 논쟁되는 경우가 많으나 수적으로 볼때 대체로 양성의 결과가 많다.

본 연구에서의 결과 CHL세포에 농도단계별로 스티렌을 투여하여 염색체이상의 빈도를 관찰한 결과 직접법에서는 그 반응이 미약했으나 대사활성화시에는 뚜렷한 용량의존성과 함께 양성의 결과를 보여 주었다. 이것은 자매염색체교환의 경우와는 달리 스티렌이 대사활성되었을때 생성하는 산화물이 좀더 강한 유전독성을 나타낸다는 것을 보여주어 기존의 Marniemi들(1977), Hemminki들(1981), Ishidate들(1981)의 결과보고와 일치하고 있다.

한편 스티텐 취급근로자를 대상으로한 연구로써 Huang(1992)은 기중농도 129 mg/m³인 작업장의 근로자에게서 염색체이상 및 소핵의 빈도가 증가한 양상을 보고한 바 있고, Tomanin들(1992)은 높은 농도로 폭로되는 공장의 근로자에게서는 염색체이상의 증가를, 낮은 농도로 폭로되는 공장의 근로자에게서는 염색체이상 및 소핵실험에서 모두 음성의 결과를 보고하였다. 한편 Sorsa들(1991)은 강화플라스틱공장을 대상으로 한 연구에서 직업적으로 스티텐에의 폭로는 근로자 말초 혈액에서의 염색체이상, 자매염색체교환, 소핵등의 세포유전적 지표에는 영향을 끼치지 못함을 보고한 바 있다. 더불어 이들은 폭로년수, 작업시간, 기중농도 및 노출 만델릭산의 측정치간에서 어떠한 상관성도 관찰하지 못하였다.

이와같이 스티텐에 대한 직업적폭로에 의한 연구는 폭넓게 이루어져 왔으나 그 결과는 일관성이 없어 서로 상이하게 보고되어 있다. 그러한 상반되는 결과는 일반적으로 분석되어지는 근로자들이 폭로되는 작업장의 환경농도의 차이라고 여겨지고 있다(Tomanin, 1992).

본 연구에서는 스티텐 폭로농도가 차이가 있는 두곳의 스티텐사업장을 대상으로 했을 경우 두곳 모두 스티텐 취급근로자에게서 염색체이상의 증가를 관찰하지 못하였고 스티텐 폭로농도와 염색체이상의 빈도간의 어떤 상관성도 관찰할 수 없었으며, 개인적으로 권고치보다 높게 폭로량이 측정되었던 근로자에게서도 염색체이상의 증가를 볼 수 없었다. 이와같은 결과는 Sorsa들(1991), Nordenson과 Beckman(1984)들의 연구결과와 일치하고 있으나 Hogstedt들(1983) 및 Hansteen들(1984)의 결과와는 상이하였다. 이것은 Tomanin들(1992)이 고찰했듯이 양성의 결과를 보였던 기존데이터와 비교하여 볼때 본 연구대상사업장의 환경 스티텐 농도가 비교적 낮아서 근로자에게 염색체이상을 유발하지 않았기 때문이

라 해석할 수 있겠고 환경농도와 염색체이상의 빈도와 상관성이 없었던 것은 파라미터의 특성을 고려했을때 기중, 혈중 스티텐농도 혹은 만델릭산은 최근시점에서의 폭로를 잘 나타내는데 반하여 세포유전적 분석은 장기폭로를 나타내는 지표로 적합한 것이므로 높은 농도에 폭로된 근로자라 하더라도 폭로기간을 고려하지 않는 경우는 폭로농도와 세포유전분석결과는 상관성이 없을 수 있다는 점을 고려할때 근무경력에 짧으면 염색체이상빈도로 폭로를 추정하기 어렵다고도 볼 수 있다. 또한 스티텐에 대해 폭로년수와 관련해 설명한 기존문헌은 극히 드물고 역학적으로 분석된 데이터는 찾기 어려웠고 본 연구에서도 대상자들의 근무년수는 대체로 짧고 폭로기간을 고려하여 결과를 해석하기에는 다소 무리가 있었다.

한편 *in vitro*의 실험결과 염색체이상빈도에서 용량반응의 형태를 보이는 농도역(Table 1,2)은 본 연구대상 근로자들의 혈중 스티텐농도(Table 4)에 비하여 훨씬 높은 것이었고 그 빈도도 서로 비교하여 연관짓기에는 다소 무리가 있었다.

근로자에 대한 생물학적 모니터링은 유전독성물질에 직업적으로 폭로되는 근로자에게서 폭로평가를 하는데 주요한 도구가 된다. 이 모니터링방법이 유전독성물질 즉 발암물질까지 탐지해 낼 수 있을때 흔히 유전적 모니터링이라고도 한다(Knudsen과 Sorsa, 1993). 이 유전적 모니터링 방법에 쓰이는 유전적 지표는 분자생물학의 발달과 함께 발암과정에서의 생물학적 반응을 조기에 탐지해 낼 수 있어 생물학적 모니터링 지표로서 민감도가 높아 화학물질에의 폭로에 따른 질병 발생 특히 암발생 예방을 위해 최근 역학에도 도입되어 활용되고 있다. 염색체이상은 자매염색체교환 및 소핵과 함께 지금까지 흔히 쓰이는 전통적인 세포유전학적 지표로 간주되어지고 있다(Wogan, 1992).

그러나 본 연구결과 이 대상연구사업장에 대해서는 염색체이상분석이 스티렌에 대한 폭로평가에 어떤 예측도 가능하게 하지는 않았다. 그러므로 우리나라 스티렌 취급근로자에 대한 스티렌폭로에 대한 유전적 지표로는 염색체이상 이외에도 자대염색체교환 혹은 소핵등의 방법과 DNA adduct 및 DNA repair의 방법을 이용한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

V. 결론 및 요약

본 연구에서는 직접법과 대사활성화법의 배양세포를 이용한 실험으로 스티렌에 의한 염색체이상빈도를 분석하고 국내 강화플라스틱 제조공장으로 스티렌을 취급하는 사업장 2개소에서 스티렌에 폭로된 근로자 21명을 대상으로 기중 스티렌농도, 혈중 스티렌농도, 뇨중 대사산물의 농도 및 말초혈액임파구에서의 염색체이상빈도를 측정하여 그 결과를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 포유류 배양세포(CHL 세포)에 농도단계별로 스티렌을 투여하여 염색체이상빈도를 분석한 결과 대사활성화소를 투여하지 않은 직접법의 경우 염색체이상의 빈도는 낮았으나(5% 이하) 농도구배에 따라 점차 증가하는 양상을 보였으며, 대사활성화시는 0.125 mg/ml의 농도부터 5%이상의 염색체이상빈도를 관찰할 수 있었고 농도구배에 따른 확실한 용량반응성을 확인하였다. 이때 유발된 염색체이상의 형태는 대부분이 염색분체형 특히 절단이었다.

2. 국내 강화플라스틱 제조사업장의 2개소(A, B)는 스티렌폭로농도가 다소 차이가 있어 A사업장이 B사업장에 비해 다소 높은 스티렌 농도에 폭로되고 있었으나 대부분의 근로자들은 권고치이하의 비교적 낮은 농도의 스티렌에 폭로되고 있었고 소수의 근로자만이 허용권고치 이상으로 폭로되고 있었다.

3. 대상 스티텐 취급근로자들의 말초 혈액임파구에서의 염색체이상분석결과 사업장 2개소에서 각각 1.3%(+g), 1.2%(+g)으로 대조군(1.3%)에 비하여 염색체이상 빈도가 증가한 양상을 전혀 보이지 않았다.

4. 본 연구에서는 스티텐취급근로자에게서 기중농도, 혈중농도 및 뇨중 만데릭 산의 농도와 말초혈액임파구의 염색체이상빈도는 서로 비교하기 어려웠으며 서로 간의 상관성도 관찰할 수 없었다. 또한 배양세포를 이용한 결과와 스티텐 취급 근로자에서의 결과를 비교하기도 어려웠다.

VI. 참고 문헌

- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen-Fayt, M. C., De Meester, C., Lauwerys, R. and Leonard, A.(1987). A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest(kit procedure). Toxicol. Lett. 38, 123-133
- Camurri, L, Codeluppi, S., Scarduelli, L. and Candela, S.(1984). Sister chromatid exchanges in workers exposed to low doses of styrene, in: R.R. Tice and A. Hollaender(Eds.), Sister Chromatid Exchanges, Plenum, New York, pp. 957-963
- De Meester, C., Bogaert, M.D., Lambotte-Vandepaer, M., Mercier, M. and Poncelet, F.(1981). Mutagenicity of styrene in the Salmonella typhimurium test system. Mutation Res. 90, 443-450
- De Raat, W.K.(1978). Induction of sister chromatid exchanges by styrene and its presumed metabolite styrene oxide in the presence of rat liver homogenate. Chem. Biol. Interact., 20, 163-170
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusik, D., McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. and Simmon, V.F.(1985). Reproducibility of microbial mutagenicity assays. Testing of carcinogens and noncarcinogens in Salmonella typhimurium and Escherichia coli. Environ. Mutagen. 7, Suppl. 5, 1-284

- Einisto, P., Hooberman, B.H., Sinsheimer, J.E.(1993). Base pair mutations caused by six aliphatic epoxides in *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 104, TA 4001, and TA 4006. *Environ. Mol. Mutagen.* 21, 253-257
- Hansteen, L.L., Jelmert, O., Torgrimsen, T. and Forsund, B.(1984). Low human exposure to styrene in relation to chromosome breaks, gaps and sister chromatid exchanges. *Hereditas* 100, 87-91
- Hemminki, K., Hemonen, R. and Vainio, H.(1981). Alkylation of guanosine and 4-(p-nitrobenzyl)-pyridine by styrene oxide analogues in vitro. *Arch. Toxicol.* 49, 35-41
- Hogstedt, B., Akersson, B., Axell, K., Gullberg, B., Mitelman, F., Pero, R.W., Skerfving, S. and Welinder, H.(1983). Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resins with low exposure to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 241-246
- IARC(1979). Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. Lyons, International Agency for Research on Cancer. pp. 231-274 (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Vol. 19)
- IPCS(1983). Environmental Health Criteria, Vol. 26, Styrene, WHO
- Ishidate, M., Sofuni, T. and Yoshikawa, K.(1981). Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *GANN Monogr. Cancer Res*, 27, 95-108

石館 基(1991). 變異原性, 遺傳毒性, 毒性試驗講座 12, 地人書館

Jantunen, K., Maki-Paakkanen, J. and Norppa, H.(1986). Induction of chromosome aberrations by styrene and vinylacetate in cultured human lymphocytes: dependence on erythrocytes. Mutation Res. 159, 109-116

Kelsey, K.T., Smith, T.J., Hammond, S.K., Letz, R., Little, J.B.(1990). Sister-chromatid exchanges in lymphocytes from styrene-exposed boat builders. Mutation Res. 241, 215-221

Knudsen, L.E. and Sorsa, M.(1993). Human biological monitoring of occupational genotoxic exposures. Pharmacol. Toxicol. 72, Suppl. 1, 86-92

Linnamäa, K., Meretoja, T., Sorsa, M. and Vainio, H.(1978).Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide on human lymphocytes and Allum cepa. Scand. J. Work Environ. Health 4, Suppl. 2, 156-162

Loperino, N., Abbondandolo, A., Barale, R., Baroncelli, Bonatti, S., Bronzetti, G., Camellini, A., Corsi, C., Corti, G., Frezza, D., Mazzaccaro, A., Nieri, r., Rosellini, D., Leporini, C. and Rossi, A.M.(1976). Mutagenicity of industrial compounds; styrene and its possible metabolite styrene oxide. Mutation Res. 40, 317-324

Loperino, N., Presciuttini, S., Sbrana, I., Stretti, G., Zaccaro, L.,Abbondandolo,A., Bonatti, S., Fiorio, R., and Mazzaccaro, A.(1978). Mutagenicity of industrial compounds. VII. Styrene and styrene oxide: II. Point mutations, chromosome aberrations and DNA repair induction

- and analyses. Scand. J. Work Environ. Health 4, Suppl. 2
- Loperino, N.(1981). Environmental mutagens and comparative short-term mutagenicity studies. In : Molecular bases of genetic processes. Proceedings of the XIV International Congress of Genetics, Moscow, MIR Publishers, Vol. III, Book I, pp. 164-180
- Marniemi, J., Suolima, E. M., Kaartinen, N. and Vainio, H.(1977). Covalent binding of styrene oxide to rat liver macromolecules in vivo and in vitro. In:V. Ullrich, I. Roots, A. Hildebrandt, R.W. Estabrook and A. H. Conney(Eds.) Microsomes and Drug Oxidations, Pergamon, Oxford, pp. 698-702
- NIOSH(1984). NIOSH manual of analytical methods. Cincinnati
- Nordenson, I. and Beckman, I.(1984). Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. Hum. Hered. 34, 178-182
- Meteroja, T., Jarventaus, H., Sorsa, M. and Vainio, H.(1978). Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. Scand. J. Work Environ. Health 4, Suppl. 2, 259-264
- Nordenson, I. and Beckman, I. (1984). Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. Hum. Hered. 34, 178-182
- Perer, F., Brenner, D., Jeffrey, A., Mayer, J., Tang, D., Warburton, D., Young, T.I., Wazneh, L., Latriano, L. Motykiewicz, G., Grzybowska,

- E., Chorazy, M., Hemminki, K. and Santella, R. (1992). DNA adducts and related biomarkers in populations exposed to environmental carcinogens. *Environ. Health Perspect.* 98, 133-137
- Sorsa, M., Anttila, A., Jarventaus, H., Kubiak, R., Norppa, H., Nylander, L., Pekari, K., Pfaffli, P. and Vainio, H. (1991). Styrene revisited: exposure assessment and risk estimation in reinforced plastics industry. *Prog. Clin. Biol. Res.* 372, 187-195
- Tomanin, R., Ballarin, C., Bartolucci, G.B., De-Rosa E., Sessa, G., Iannini, G., Cupiraggi, A. R. and Sarto, F. (1992). Chromosome aberrations and micronuclei in lymphocytes of workers exposed to low and medium levels of styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 209-215
- Verma, R. S. and Babu, A. (1992). *Human chromosome: Manual of basic techniques*, Pergamon Press
- Wattenberg, L. W., Hochalter, J.B. and Galbraith, A.R. (1987). Inhibition of β -propiolactone-induced mutagenesis and neoplasia by sodium thiosulfate. *Cancer Res.* 47, 4351-4354
- Wogan, G. (1992). Molecular epidemiology in cancer risk assessment and prevention: recent progress and avenues for future research. *Environ. Health Perspect.* 98, 167-178.

Yager, J.W., Paradisin, W., M., Symanski, E., Rappaport, S.M.(1990).

Sister chromatid exchanges induced in peripheral lymphocytes of workers exposed to low concentrations of styrene. Prog. Clin. Biol. Res. 340C, 347-356.

스티렌 취급근로자의 염색체 이상 연구

(93-2-14)

발행일 : 1993. 12

발행인 : 정 호 근

발행처 : 한국산업안전공단 산업보건연구원

인천직할시 북구 구산동 34-3

전화 : (032) 518-0861

인쇄인 : 송 완 택

인쇄처 : 성일문화사

<비매품>