

# 유기용제등 화학물질에 폭로된 근로자의 면역독성에 관한 연구

1993



한국산업안전공단  
산업보건연구원

# 제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고서를 “유기용제등 화학물질에 폭로된 근로자의 면역독성에 관한 연구”  
의 연구보고서를 제출합니다.

1993년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 정 호 근

연구책임자 : 책임연구원 유 일 재

공동연구자 : 수석연구원 강 성 규

책임연구원 양 정 선

기술직 4급 맹 승 희

기술직 4급 정 용 현

기술직 5급 이 종 성

## 목 차

|                  |    |
|------------------|----|
| Abstract .....   | 1  |
| I. 서론 .....      | 3  |
| II. 연구방법 .....   | 7  |
| 1. 조사대상 .....    | 7  |
| 2. 기기 및 재료 ..... | 7  |
| III. 결과 .....    | 10 |
| IV. 고찰 .....     | 22 |
| V. 결론 .....      | 25 |
| VI. 참고문헌 .....   | 26 |

# **Immunotoxicological and neurotoxicological studies on styrene exposed workers**

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

**Industrial Toxicology Laboratory  
Industrial Health Research Institute  
Korea Industrial Safety Corporation  
34-4 Kusan-dong, Buk-ku, Incheon 403-120, Korea**

## **- Abstract -**

We investigated concentrations of styrene in air and analyzed styrene in blood and mandelic acid (MA) in urine from styrene exposed workers. With these monitoring markers, we further studied the presence of auto-antibodies against neurofilaments (NF) and S100 beta protein to evaluate neurotoxicity. Most of workers in our studies were exposed less than permissible exposure limit (50 ppm). When we compared the differences in styrene in air, styrene in blood, and MA in urine between the positive

and negative workers, the workers with positive reaction to NF showed significant differences ( $P < 0.05$ ) in styrene in blood and MA in urine compared to the negative workers. There was, however, no significant difference in the styrene in air and in blood, and MA in urine between the positive and negative workers to S100 beta. Further evaluation of these biological markers is required with neuropathological and neurobehavioral data. Taken together, this result suggests that the styrene concentration lower than PEL may not cause genotoxicity but elicit neurotoxicological and immunotoxicological damages.

# 유기용제등 화학물질에 폭로된 근로자의 면역독성에 관한 연구

유일제, 강성규, 양정선, 정용현, 맹승희, 이종성.

한국산업안전공단 산업보건연구원

산업독성연구실

인천직할시 북구 구산동 산34-4

403-120

## I. 서 론

스티렌은 상온에서 무색에서 노란색을 띤 액체로서 지방질에 쉽게 용해가 되고 물에는 용해가 잘 되지 않는 물질이다 (0.3 mg/ml at 20°C). 스티렌의 물리화학적 성상은 아래의 표에서 보이는 바와 같다 (Guillemin & Berode, 1988).

## 스티렌의 물리화학적 성상

|                                     |                                           |                                             |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 화학구조<br>$C_6H_5-CH=CH_2$            | CAS <sup>a</sup><br>100-42-5              | 분자량<br>104.14                               |
| 밀도<br>(g/cm <sup>3</sup> )<br>0.096 | Vapor density<br>(ref. to air)<br>3.6     | TLV<br>(ppm) (mg/m <sup>3</sup> )<br>50 215 |
| water/gas<br>4.5                    | Partition Coefficients<br>blood/gas<br>55 | oil/gas<br>5800                             |
| Autoignition Temp.<br>490°C         | Flash point<br>31°C                       | LEL-UEL <sup>b</sup><br>1.1-6.1%            |

a; Chemical Abstract Service Registry number

b; Lower explosive limit-upper explosive limit

스티렌의 발암성이나 변이원성이 완전히 밝혀지지 않은 상태에서 사람에 대한 스티렌의 유해성은 직업적 폭로나 환경의 폭로에서 매우 관심이 있는 분야이다. 그리고 높은 농도의 폭로에서 염색체 이상을 볼 수가 있고 (Dolmierski et al., 1983) 또 낮은 폭로 즉 13 - 24 ppm 폭로에서 염색체 이상의 증가를 볼 수 있다고 보고가 되었다. (Hogstedt et al., 1984; Nordenson & Beckman, 1984),

스티렌의 신경독성에 대해서는 아직도 정확한 메카니즘을 모르고 있다. 신경독성물질로서의 스티렌은 중추신경계와 말초신경계에 영향을 미친다고 한다 (WHO, 1983; Oltramare et al., 1974; Triebig et al., 1985). 그리고 심리학적인 장애를 가져오고 (Lindsrom, 1976; Mutti et al., 1984), EEG 나 말초신경 전

달속도에 영향을 끼친다고 한다 (Lilis et al., 1978; Seppäläinen and Harkonen, 1976). 10-25 ppm 정도의 폭로에 의해 신경정신학적인 영향을 볼 수 있었다는 보고도 있다 (Flodin et al., 1989). 높은 농도의 폭로 (TWA 130 ppm)에 의해 신경관련 분비계에 영향을 미친다고도 한다 (Mutti et al., 1984). 최근에 와서는 스티렌이 뇌하수체 도파민적인 활동을 저해하기 때문이라고 하고 (Arfini et al., 1987) 스티렌을 처리한 동물실험결과 도파민의 감소를 볼 수 있었고 도파민의 감소를 보상하기 위하여 도파민 receptor 결합의 증가를 볼 수 있었다고 한다 (Mutti et al., 1985; Romanelli et al., 1986). Checkoway 등 (1992)은 160 ppm 이상의 기중농도를 가진 사업장의 근로자들에게서 혈소판의 monoamine oxidase B (MAO-B)를 말초신경장애의 biomarker로 사용하였을 때 혈중 스티렌의 농도가 증가함에 따라 MAO-B의 활성이 감소하였다고 보고하였다.

유기용제의 독성을 모니터링하기 위한 지표로서는 혈중물질농도, 또는 요중 대사물질등의 생물학적 지표를 이용하여 왔다. 그러나 이런 지표들은 단기간의 폭로를 나타내는 지표로서 이런 물질들이 직접적으로 생체내에서 유해성과의 상관성은 아직도 제대로 밝혀져 있지 않다. 특히 신경독성의 평가를 검정할 수 있는 방법은 극히 일부에 지나지 않는다. 신경독성의 평가방법으로는 신경 행동학적 검사 방법이 최근에 우리나라에서 이용되어지고 있다 (이세훈, 1990; 강성규 등, 1992). 이 방법은 대상자의 성, 교육정도나 나이에 따른 결과의 오차가 많은 점이 문제점으로 지적되고 있다. 다른 방법으로는 신경전도속도, 유발전위, 뇌파검사등의 전기생리학적인 방법과 또는 전산화단층촬영 (CT)이나 자기공명영상 (MRI)등의 첨단장비를 이용한 방법이 있다. CT나 MRI는 첨단장비로서 비용이 많이 들고, 또 뇌의 명확한 해부병리학적인 변화를 진단하는 것이어서 유기용제 중



독에 의한 미세한 뇌기능 손상을 진단하기에는 미약하다는 단점이 있다. 본 연구에서는 신경면역독성을 측정하기 위한 새로운 생물학적 지표로서 신경섬유나 신경 관련 단백질 (S100 beta)에 대한 자가 면역항체 측정을 시도 하였다. 신경 섬유 물질에 대한 자가면역항체 측정은 Shamy & El-Falwal (1993)이 납 축전지 제조 근로자 들을 대상으로 신경독성평가를 위한 연구에 사용하였다. 200,000, 160,000, 68,000 분자량을 가진 신경섬유 (neurofilament) 3종 중에서 납 폭로 근로자들에게서는 주로 68,000 분자량의 신경섬유에 대한 자가 면역항체가 발견 되었다고 한다. 최근에는 신경장애환자에서 자가면역항체가 발견되어지고 있다는 보고가 많이 나오고 있다. Darnell 등 (1991)은 cerebellar degeneration 환자에서 Purkinje 세포나, cortical neuron 등에 관한 자가 면역항체를 발견하였다고 보고하였다. 말초신경장애에서도 자가면역항체가 발견된다는 보고도 있었다.(Jonsson, et al., 1992).

S100 beta는 neurotrophic 단백질로서 주로 glial cell 에서 만들어져서 신경세포 성장에 영향을 주는 단백질로서 치매 (Alzheimer)나 Down's syndrome등의 신경병리 상태에서 이런 단백질의 이상을 볼수가 있다 (Marshak et al., 1991).

본 연구에서는 스티텐 취급근로자의 신경장애의 생물학적인 모니터링으로 이런 신경섬유나 신경 관련 단백질들의 자가면역항체의 정도를 측정하였고 이런 자가면역항체의 정도와 기증, 혈중 스티텐과의 관계와 스티텐의 대사산물인 요중 만델릭산과의 관계를 조사하였다.

## II. 연구 방법

### 1. 조사대상

조사대상자로는 스티텐 비폭로군으로 경인지역에 있는 사업장의 신경계질환으로 치료를 받은 적이 없는 사무직 근로자 11명을 선정하였다. 스티텐에 폭로되는 근로자로는 A사 근로자 16명, B사 12명, C사 13명, D사 19명, E사 9명과 F사 9명을 대상으로 조사하였다. 그리고 그중에서 자료가 완벽한 A, B, C사를 대상으로 신경면역독성의 연구대상으로 자료분석을 하였다.

### 2. 기기 및 재료

#### 가. 신경섬유 자가면역항체 측정

신경섬유는 Sigma Chemical Co.(cat# N-1022, St. Louis Missouri USA)에서 구입하였다. 신경섬유에 대한 자가면역항체 측정은 ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay)법을 이용하였다. 먼저 신경섬유를 Phosphate buffered saline (PBS, pH 7.2)에 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 녹인후 50  $\mu\text{l}$ 씩 96 well의 microplate에 더한후 4°C에 약 18 시간 놓아두었다. 그리고나서 각각의 well의 바닥표면에 붙지 않는 신경섬유를 씻어낸 다음, PBS로 3번 씻어내었다. 그리고 3% (wt/v in PBS) Bovine serum albumin (BSA, Sigma, cat# A-3912)으로 약 2 시간 동안 비특이적 반응을 없애기 위한 배양을 상온에서 하였다. 2시간 후 BSA를

씻어낸 다음 PBS로 3번 씻어내었다. 그리고 근로자의 혈청을 1:100 또는 1:1000으로 희석한 것을 50  $\mu$ l씩 microplate에 더하여 약 1시간 30분 동안 상온에서 배양하였다. 배양이 끝난후 혈청을 다시 씻어낸 후 alkaline phosphatase가 부착된 이차항체 goat anti human IgG (Sigma, cat# A-3150)를 1:5000배 희석한 것을 50  $\mu$ l 씩 microplate에 더하여 1시간 정도 상온에서 배양하였다. 배양후 반응하지 않은 2차항체를 씻어낸 뒤 PBS로 두번 씻은 후 0.1 M diethylamine (DEA) buffer(pH 9.5)에 1 mg/ml농도로 녹인 p-nitrophenyl phosphate (PNPP, Sigma, cat# N-2765)를 50  $\mu$ l를 더한 후 약 30 분간 배양하여 발색반응이 일어나도록 하였다. 반응은 0.1M EDTA 50  $\mu$ l를 각각의 microplate well에 더하여 멈추게 하였다. 이것을 ELISA Plate reader (Dynatech)로 410 nm에서 읽었다.

#### 나. S100 beta 자가면역항체 측정

S100 beta 단백질은 미국 뉴욕 Cold Spring Harbor 연구소의 Daniel R. Marshak박사가 Rat의 뇌에서 정제한 것을 공여 받아서 사용하였다. S100 beta 자가면역항체 측정도 위에서 언급한 ELISA 법을 사용하였다. 양성대조물질로는 S100 beta 항체 (Marshak 박사가 개발)를 1:1000로 희석한 것을 이용하였다.

#### 다. 기중, 혈중 스티렌 농도측정 및 뇨중 대사산물의 측정

작업장의 기중 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 작업현장에

서 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. 기중 혹은 기중 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 series II)로 분석하였고, 혈중 스티렌은 headspace sampler를 사용하여 역시 가스크로마토그래피로 분석하였다. 뇨중 만델릭산은 탈이온수로 희석한 후 HPLC(Waters co.)로 분석하였다. 이때 스티렌 및 만델릭산의 표준품은 Sigma사 제품을 사용하였으며, 뇨중 creatinine은 Roche사의 COBAS MIRA 자동 생화학분석기를 이용하여 분석하였다.

### III. 결 과

대상 사업장 근로자의 나이와 직업력은 Table I에 나타나 내었다. 총 81명의 근로자들을 대상으로 조사 연구를 하였는데 그중 자료가 대체로 완벽한 A, B, C사를 중심으로 혈중, 기중 스티렌과 요중 만델릭산 등과 신경독성과의 관계를 조사하였다. A사의 근로자들은 평균  $13.3 \pm 2.5$  ppm (기하평균)의 기중 스티렌에 폭로되고 있었고, 혈중 스티렌은 평균  $0.278 \pm 0.18$  mg/L 이었고, 요중 만델릭산의 농도는 평균  $0.619 \pm 0.39$  g/g creatinine 이었다. B사의 근로자는 평균  $13.0 \pm 2.3$  ppm의 기중 스티렌에 폭로되고 있었고, 혈중 스티렌은 평균  $0.054 \pm 0.049$  mg/L, 요중 만델릭산은  $0.224 \pm 0.17$  g/g creatinine 이었다. C 사의 근로자들은 평균  $7.8 \pm 2.9$  ppm 에 폭로되고 있었고, 혈중 스티렌은 평균  $0.108 \pm 0.03$  mg/L 이었고, 요중 만델릭산은  $0.180 \pm 0.192$  g/g creatinine 이었다. A사와 B사의 근로자가 거의 같은 스티렌 농도에 폭로되고 있지만 혈중 스티렌과 요중 만델릭산에서 큰 차이를 보이는 것은 A사와 B사 근로자의 연령차이 (A사  $49.9 \pm 11.3$ 세, B사  $21.5 \pm 2.1$ 세)에서 오는 대사활성도 차이이거나, 또는 성별차이 즉 A사의 구성원이 여자가 대부분인데 반해 B사의 구성원은 남자인점 때문인 점도 있을 것이고, 또 기중 스티렌과 혈중 스티렌의 상관 관계가 미약한데 비해 기중 스티렌과 요중 스티렌과의 상관관계 (Guillemin and Berode, 1988)가 더 높은 점으로 설명할 수 있다.

Table I. Demographics and exposure characteristics of styrene workers

| Name of company | Number of workers | Age<br>(year)                       | Employment<br>(month)              | Styrene in air<br>(ppm)              | Styrene in blood<br>(mg/L)             | Mandelic acid in urin<br>(g/g creatinin) |
|-----------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| A               | 19                | 25 - 64<br>(49.9±11.3) <sup>a</sup> | 3 - 74<br>(34.6±23.4) <sup>a</sup> | 3.0-46.6<br>(13.3± 2.5) <sup>b</sup> | 0.060-0.64<br>(0.27±0.18) <sup>a</sup> | 0.110-1.22<br>(0.619±0.39) <sup>a</sup>  |
| B               | 12                | 18 - 24<br>(21.5±2.1)               | 3 - 21<br>(13.1±9.2)               | 4.5-86.1<br>(13.0±2.3)               | 0.007-0.19<br>(0.054±0.049)            | 0.050-0.67<br>(0.224±0.17)               |
| C               | 13                | 25 - 52<br>(41.2±9.3)               | 5 - 199<br>(67.3±63.9)             | 1.1-30.8<br>(7.8±2.91)               | 0.067-0.158<br>(0.108±0.03)            | 0.160-0.69<br>(0.180±0.192)              |
| D               | 19                | 28 - 54<br>(37.8±8.1)               | 12 - 233<br>(139.5±69.7)           | 1.1- 6.5<br>(2.1±1.9)                | 0.040-0.48<br>(0.176±0.12)             | ND                                       |
| E               | 9                 | 22 - 34<br>(26.6±3.7)               | 7 - 23<br>(15.8±4.9)               | 12.2-71.1<br>(29.4±2.1)              | 0.180-0.70<br>(0.370±0.175)            | 0.030-0.36<br>(0.882±0.483)              |
| F               | 9                 | 23 - 52<br>(37.9±11.1)              | 1 - 33<br>(11.2±9.6)               | 2.0-38.5<br>( 4.1±2.5)               | ND                                     | ND                                       |

a=Mean ± standard deviation

b=Geographic mean ± standard deviation

총 81명 근로자들을 대상으로 신경면역독성에 대한 조사를 실시하였다. 근로자들의 혈청에 신경섬유(NF, neurofilament)에 대한 항체나 S100 beta에 관한 항체의 유무를 조사하였다. 신경 섬유에 대한 항체반응에서 양성화 음성은, 음

성은control 기질 (BSA)에 대한 반응 90 Abs. unit (흡광도 단위)을 기준으로 신경섬유에 대한 근로자의 항원 항체 반응이 control값의 1.5배 정도를 양성으로 정하였다. 그리고 S100 beta에 대한 항체에 대한 양성과 음성은, 음성대조물질인 BSA에 대한 값 92 Abs. unit을 기준으로 항원 항체 반응이 control 값의 1.5배 정도를 양성으로 정하였다. 그리고 양성 대조 물질로는 원위의 S100 beta에 대한 항체를 1:1000으로 희석한 것을 이용하였다. 이 양성 대조물질에 대한 항원 항체 반응치는 본 실험에서 정한 양성반응치 보다는 조금 높은 값 (180 Abs. unit)을 가지고 있었다.

총 81명 근로자들중 16명이 신경섬유에 대한 자가면역항체 양성 반응을 보여주었다. 그리고 S100 beta에 대해서는 11명이 자가면역항체 양성 반응을 보여주었다. 그리고 집중적으로 연구한 A, B, C사 근로자 중에서 신경 섬유에 대해서는 6명의 근로자가 양성반응을 보였으며, S100 beta에 대해서는 4명의 근로자가 양성 반응을 보여주었다. 쪽로군과 비쪽로군 사이에서는 신경섬유나 S100 beta의 자가면역항체의 수준차이는 없었다 (Table II). 이는 비쪽로군의 대부분 근로자가 음성을 보였기 때문일 것이다. 이것은 Figure 1과 2에서 볼 수 있다.

Table II. Autoantibody profiles of styrene exposed and unexposed workers

|           | Exposed               | Unexposed |
|-----------|-----------------------|-----------|
| NF        | 111±43.8 <sup>a</sup> | 103±37.4  |
| S100 beta | 91±22.7               | 97.9±10.6 |

a=Mean ± standard deviation

Figure 1. Neurofilaments auto-antibody levels of styrene exposed and unexposed workers.

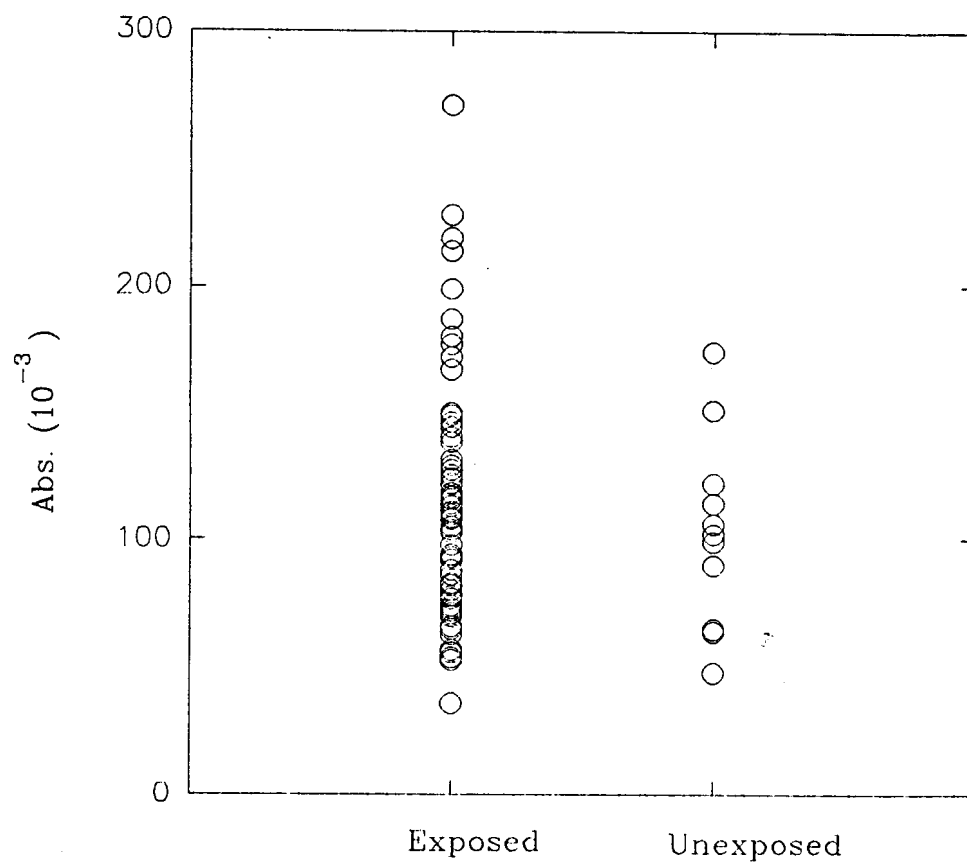




Figure 2. S100 beta auto-antibody levels of styrene exposed and unexposed workers.

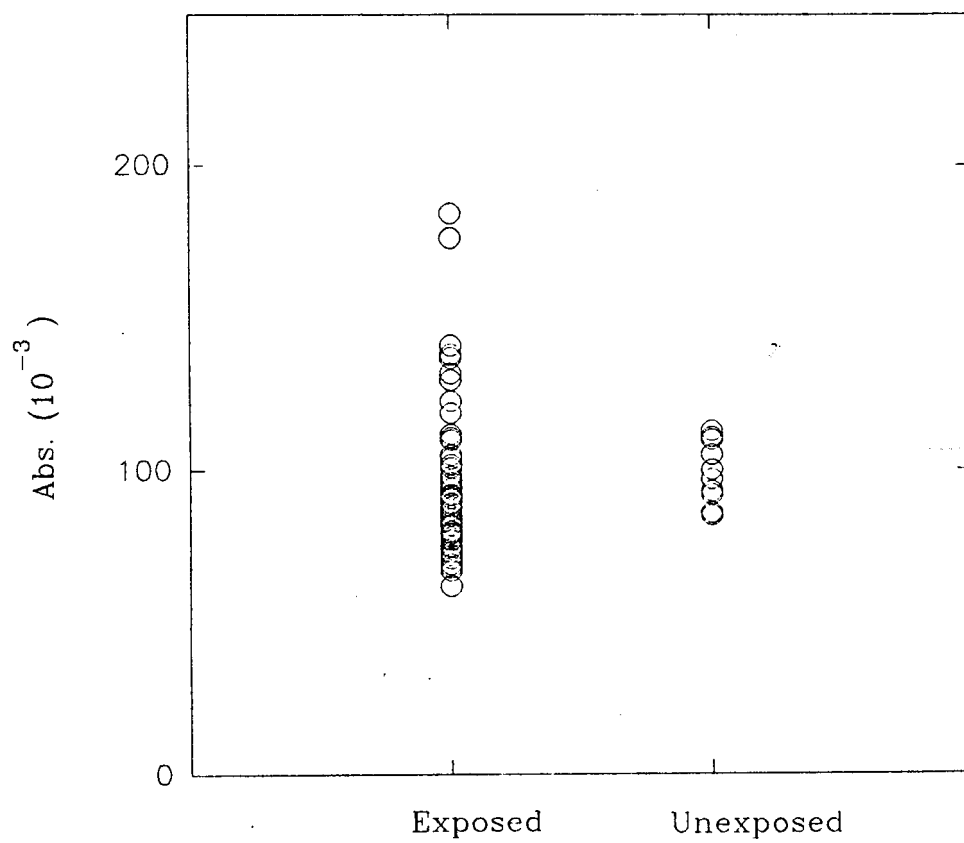


Table III에서 자가면역항체 양성을 보인 근로자와 음성을 보인 근로자들 사이에서는 신경섬유나 S100 beta에 대한 auto antibody치에 유의한 차이 ( $P<0.05$ )를 보여주고 있었다. Figure 3 과 4는 이들의 값의 분포를 보여주고 있다.

Table III. Autoantibody profiles of styrene exposed workers

|           | (-) workers     | (+) workers                   |
|-----------|-----------------|-------------------------------|
| NF        | 97.5 $\pm$ 22   | 160.5 $\pm$ 29.8 ( $P<0.05$ ) |
| S100 beta | 85.0 $\pm$ 12.7 | 133.8 $\pm$ 7.3 ( $P<0.05$ )  |

신경섬유에 대한 자가면역항체에 양성인 근로자와 음성인 근로자들의 폭로지표를 비교하였더니, 양성인 근로자와 음성인 근로자 사이에서는 기중 스티렌 농도가 양성인 근로자와 ( $18.5 \pm 2.75$  ppm) 음성인 근로자들 ( $10.5 \pm 2.56$  ppm)간에 차이는 있었지만 통계적인 유의성은 보여주지 않았다. 그러나 혈중 스티렌에 있어서는 양성 ( $0.296 \pm 0.208$  mg/L)과 음성 ( $0.122 \pm 0.12$  mg/L) 근로자 사이에서는 통계적으로 유의한 차이를 보여주었고 (Table IV & Figure 5) 또 요중 만델릭 산도 양성 ( $0.303 \pm 0.298$  g/g creatinine)과 음성 ( $0.666 \pm 0.487$  g/g creatinine) 근로자사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.(Table IV & Figure 6).

Figure 3. Distribution of neurofilaments onto-  
antibody negative workers and positive  
workers.

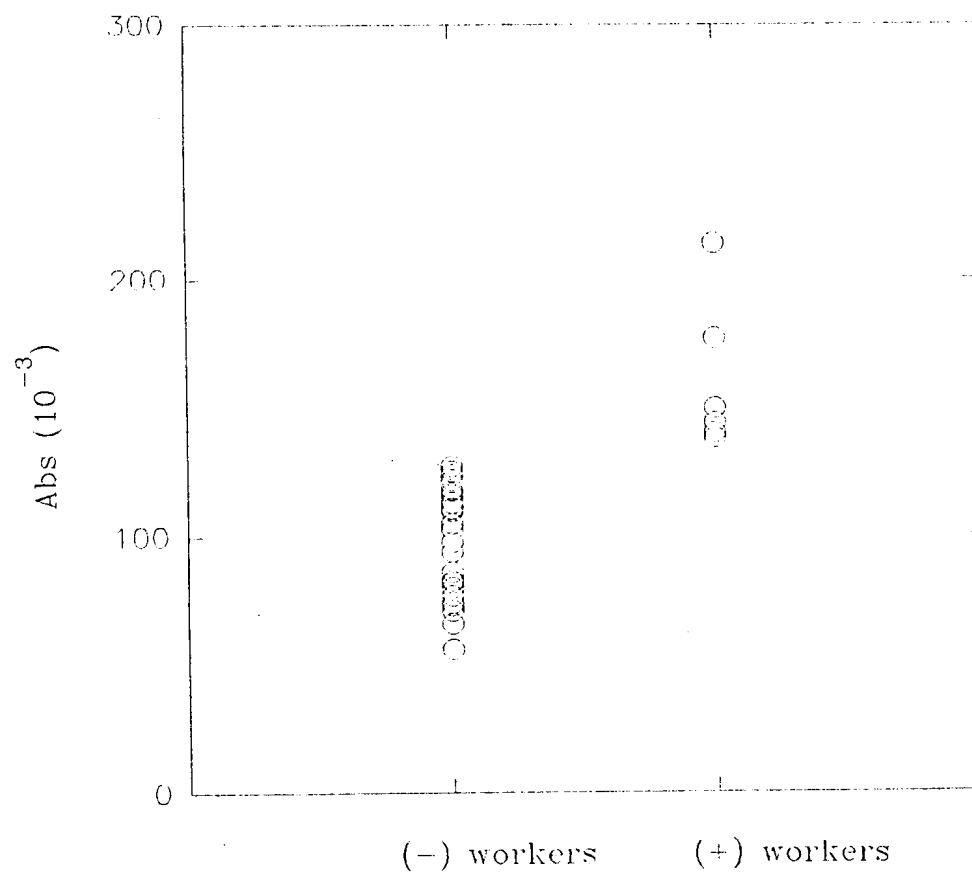


Figure 4. Distribution of S100 beta auto-antibody negative workers and positive workers.



Figure 5. Difference of styrene concentration in blood between neurfilaments auto-antibody negative and positive workers.

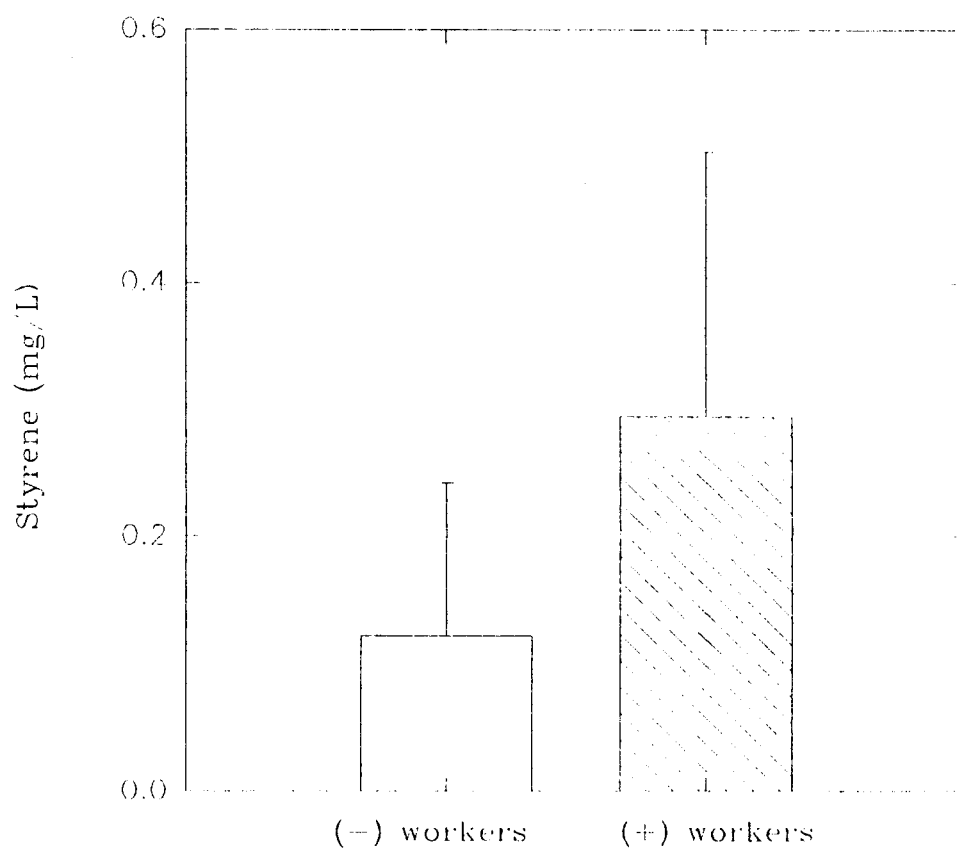


Figure 6. Difference of mandelic acid concentration in urin between neurofilaments auto-antibody negative and positive workers.

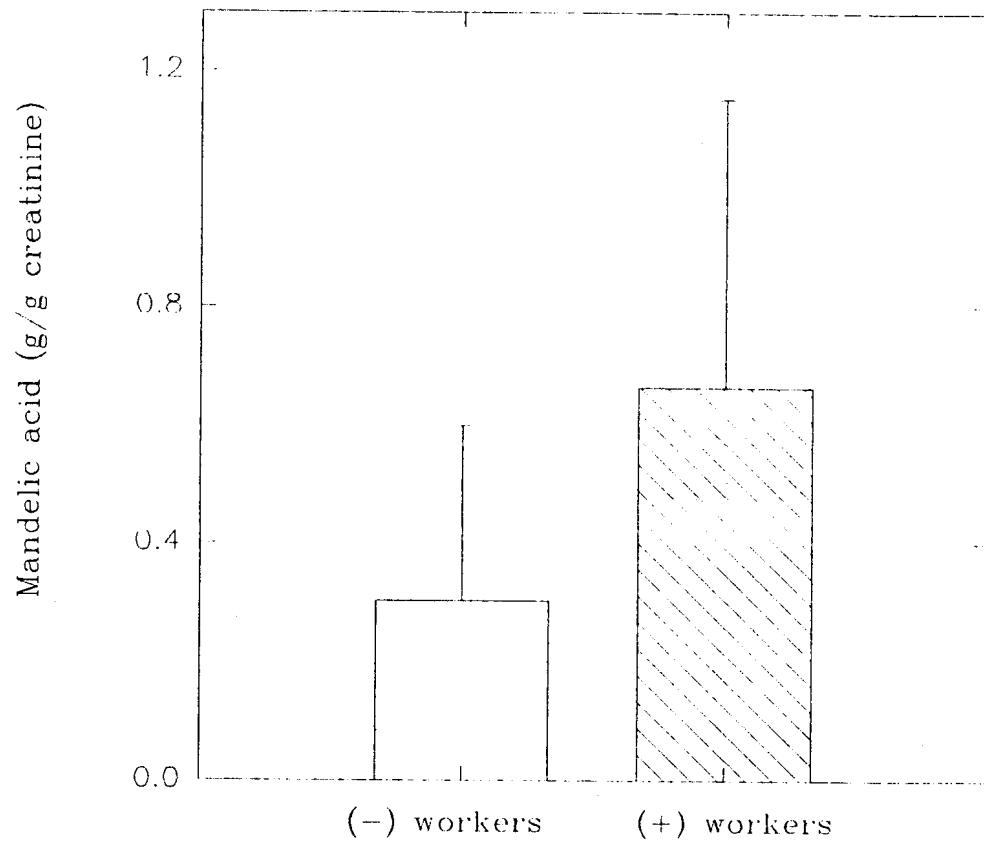


Table IV. Characteristics of neurofilament antibody positive workers

| NF antibody | Number of workers | Styrene in air<br>(ppm)     | Styrene in blood<br>(mg/L) | Mandelic acid in urin<br>(g/g creatinine) |
|-------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| -           | 30                | 10.5±2.56 <sup>a</sup>      | 0.122±0.12 <sup>b</sup>    | 0.303±0.298 <sup>b</sup>                  |
| +           | 6                 | 18.5±2.75 (NS) <sup>c</sup> | 0.296±0.208 (P<0.05)       | 0.666±0.487 (P<0.05)                      |

a=Geographic Mean ± standard deviation

b=Mean ± standard deviation

c=Not significant

S100 beta에 대한 자가면역항체 양성인 근로자와 음성인 근로자들의 폭로지표와 비교하였더니, 기중 스티렌 농도는 양성인 근로자와 ( $19.1 \pm 1.7$  ppm) 음성인 근로자 ( $10.8 \pm 2.7$  ppm)에서 차이는 있었지만 통계적인 유의성은 보여주지 않았다. 그리고 혈중 스티렌에 있어서도 양성 ( $0.237 \pm 0.269$  mg/L)과 음성 ( $0.151 \pm 0.156$  mg/L) 근로자 사이의 차이는 있었지만 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 않았다 (Table V). 또 요중 만델릭산도 양성 ( $0.559 \pm 0.448$  g/g creatinine)과 음성 ( $0.327 \pm 0.324$  g/g creatinine) 근로자사이에 차이가 있었지만 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 않았다 (Table V).

Table V. Characteristics of S100 beta antibody positive workers

| S100 beta antibody | Number of workers | Styrene in air                   | Styrene in blood               | Mandelic acid in urin          |
|--------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                    |                   | (ppm)                            | (mg/L)                         | (g/g creatinine)               |
| -                  | 32                | 10.8 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>      | 0.151 $\pm$ 0.156 <sup>b</sup> | 0.327 $\pm$ 0.324 <sup>b</sup> |
| +                  | 4                 | 19.1 $\pm$ 1.7 (NS) <sup>c</sup> | 0.237 $\pm$ 0.269 (NS)         | 0.559 $\pm$ 0.448 (NS)         |

a= Geometric Mean  $\pm$  standard deviation

b= Mean  $\pm$  standard deviation

c= Not significant

신경섬유 자가면역항체 양성 근로자와 음성 근로자들의 나이와 직업력을 비교하였을때 양성인 근로자와 음성인 근로자들의 나이와 직업력에 따른 차이는 보이지 않았다 (Table VI). S100 beta의 자가면역항체 양성 근로자와 음성 근로자들의 나이와 직업력을 비교하였을때도 유의한 차이는 보이지 않았다.



## IV. 고 찰

최근에 유기용제나 중금속에 대한 신경독성에 대한 관심이 대두 되고 있다. 우리에게 가르쳐준 원진레이온의 교훈 뿐만 아니라, 고농도 폭로에 의한 급성 신경독성증상뿐만아니라 산업보건에서의 신경독성은 유기용제나 금속의 저농도 폭로로 인하여서도 발생이 되기 때문에 이에 대한 관심이 증가되고 있다. 또 특히 신경 세포는 한번 손상을 받으면 재생이 힘들기 때문에 더욱더 많이 신경 독성을 유발하는 물질에 대한 연구가 계속되어야 할 것이다.

중추신경계의 이상은 증상질문서, 신경행동검사, 신경과적진찰, 신경생리 검사, 전산화단층촬영, 자기공명영상 등의 방법으로 찾아내고 있다. 강성규 (1992) 등은 이런 방법들의 문제점을 제시하고 있는데, 질문에 의한 신경증상 파악은 증상이 주관적이라는 면이외에 만성과 급성의 유기용제 중독증상의 구분이 힘들다는 점을 지적하고, 또 전산화 단층촬영 (CT)이나 자기 공명영상 (MRI)은 돈이 많이 드는 첨단화 장비를 이용하여야 하고 또 뇌의 명확한 해부병리학적인 변화가 없을때에는 신경증세를 진찰해 내기가 힘들다고 하였다. 그리고 전기생리학적 방법도 중추신경계의 기능의 이상을 찾아낼 수 있으나 검사에 시간이 많이 걸리고 작업현장 조사방법으로 적용하기 힘들다고 하였다. 그리고 신경 행동학적 방법은 저렴하고 사업장에 적용할 수 있으나 대상자의 성별, 교육 정도, 사회경제적 위치, 건강상태와 약물복용, 피로 등에 따라서 많은 차이를 보여준다는 문제점을 가지고 있다.

본 연구의 목적은 이런 신경독성증상을 진단하는 문제점의 보완방법으로 신경섬유나 신경 단백질에 대한 자가면역항체의 수준을 제시하고 있다. 이 연구는 아직도 세계적으로 많이 시행되지 않은 연구로 신경독성의 모니터링에 대한 분자생물학적인 방법으로 연구가 되어지고 있다 (Shamy & El-Falwal, 1993).

본 연구의 또 다른 목적은 저농도의 스티렌 폭로가 신경독성을 유발하는지의 여부를 조사하는 것이다. 맹 승희 등 (1993)은 저농도의 스티렌 폭로가 유전독성을 유발하는지를 스티렌 취급근로자의 혈액 임파구의 염색체 이상 실험으로 연구하였는데, 50 ppm 이하의 농도에서는 염색체 이상을 발견할 수가 없었다. 그러나 이런 염색체 이상검사는 유해물질이 미치는 염색체에 대한 형태학적인 측면을 조사하는 것으로서 객관적이고 신뢰성은 아주 높으나 이 방법을 이용하여 신경독성과 같은 아주 작은 변화를 측정하기에는 민감도가 부족하리라고 본다. 그래서 스티렌의 신경독성을 연구하기 위해서는 좀더 민감한 변화를 측정할 수 있는 biomarker가 필요하리라고 생각한다.

본 연구대상 사업장의 근로자들의 평균스티렌 폭로 농도가 매우 낮다고 볼 수 있다. 이는 세곳 모두가 노동부가 고시한 허용농도 50 ppm 이하 이었다. 또한 근로자의 혈중 스티렌 농도도 미국 ACGIH가 권고하는 0.55 mg/L 보다 낮았다. 요중 만델릭산도 노동부 고시 스티렌 물질의 관리한계인 0.8 g/g creatinine보다 낮았다. 50 ppm 보다 낮은 농도에서는 염색체 이상 (Hogstedt et al., 1984; Nordenson & Beckman, 1984)이나 신경정신학적인 증세 (Flodin et al., 1989)가 나타난다는 보고가 있으나 본 연구에서는 낮은 농도의 스티렌 폭로에서는 염색체 이상을 볼수가 없었지만 (맹승희 등, 1993), 신경독성이 유발될 수 있으리란 점

을 제시하고 있다.

이번 연구에서 신경섬유에 대한 신경면역독성 양성인 근로자들은 기중 스티렌 쪽로 농도에서는 음성인 근로자와의 쪽로농도 차이에서 유의성을 보여주지 않았지만, 혈중 스티렌이나 요중 만델릭산과는 유의성을 보여주었다 ( $P < 0.05$ ). S100 beta 단백질에 대한 신경독성 양성인 근로자와 음성인 근로자에게서는 기중 스티렌이나 혈중 스티렌, 요중 만델릭산의 농도에 따른 차이를 볼수가 없었다. 그러나 신경독성으로의 발현은 장기간의 쪽로가 요구되기 때문에 단기간의 쪽로지표인 기중농도와는 유의성이 없으리라고 본다. 그러나 혈중 스티렌 농도나 요중 만델릭산과의 유의성을 보여주는데 이는 스티렌의 신경면역독성을 모니터링하기 위해서는 혈중 스티렌과 요중 만델릭산의 측정이 좀더 나은 지표가 될 것이라 생각되지만 낮은 쪽로에서 신경독성이 유발되기 위해서는 장기간의 쪽로가 요구되어야 하기 때문에 이런 혈중 스티렌이나 요중 만델릭산의 측정은 다른 신경독성을 모니터링하는 보완 방법으로 채택되어야 할 것이다. 그리고 본 연구에서는 신경섬유에 대한 자가면역항체를 가진 근로자와 S100 beta에 대한 자가면역항체를 가진 근로자가 각각 다른 것을 볼수가 있는데 (1 인만 중복반응) 이는 사람에 따라서는 스티렌이 신경세포에 영향을 미쳐서 신경섬유에 대한 자가면역항체를 생성하게 하였고, 또 어떤 사람은 S100 beta를 생성하는 glial cell에 영향을 미쳐 이에 대한 자가면역항체를 생성하였으리라 생각된다. 이는 사람에 따라 유전학적인 특성이나 생리학적인 특성의 차이에 기인하리라 생각된다. 좀더 확실한 규명을 위하여 유전적인 이질성 문제를 제거시킬수 있는 동물 시험이 따라야 한다고 생각된다.

본 연구의 문제점으로 지적할 수 있는 것은 이런 biomarker를 검정할 수 있는 신경병리학적인 또는 신경행동학적인 자료가 부족한 점이다. 이 방법을 병행했다면 훨씬 본 연구에서의 신경독성연구의 의미가 있지 않을까 생각된다.

본 연구와 병행하여 실시한 유전독성연구와 함께 연관하여 고찰하여보면, 허용농도 (50 ppm) 이하의 스티렌 농도에서는 근로자들의 염색체 이상을 발견할 수 없었지만, 그러나 신경 독성 연구에서는 신경 섬유나 신경 관련 단백질에 대한 자가 면역항체를 발견할 수 있었다. 이는 허용농도보다 낮은 농도에서는 세포 유전독성을 유발하지 못하지만 신경독성을 유발할 수 있다라는 점을 \*지적하고 있다.

## V. 결 론

스티렌 사업장의 근로자를 대상으로 폭로 농도를 조사하고 혈중 스티렌과 요중 만델릭산을 분석하였다. 이런 폭로 지표와 신경면역독성의 biomarker를 이용한 신경섬유나 신경 단백질 (S100 beta)에 대한 자가면역항체의 유무를 조사하였다. 연구대상 스티렌 사업장의 근로자들은 허용농도 (50 ppm) 보다 낮은 농도에 폭로되고 있었다. 이들 양성을 보이는 근로자들과 음성을 보이는 근로자들의 기중폭로, 혈중 스티렌, 요중 만델릭산과의 유의성을 비교하였더니, 신경섬유에 대한 자가면역항체에 양성인 근로자와 음성인 근로자는 혈중 스티렌과 요중 만델릭산의 농도에서 유의성이 있는 차이를 보여주었다. S100 beta에 대한 자가면역항체에 대해서는 양성과 음성인 근로자사이에서 기중 스티렌, 혈중 스티렌, 요중 만델릭산의 농도에서의 유의성이 있는 차이를 볼 수가 없었다. 신경병리학적, 신경행동학적인 자료와 함께 새로운 biomarker의 검정이 필요하다고 본다. 이 연구 결과는 낮은 폭로농도에서는 세포유전독성을 유발하지는 못하지만 신경면역독성을 유발할 수 있다는 점을 지적하고 있다.

## Ⅶ 참고 문헌

- 강성규, 김기웅, 1992., 유기용제 취급근로자의 중추신경 장애 평가 방법에 관한 기초연구, 산업안전공단 산업보건연구원
- 강성규, 이경용, 정호근, 이영진. 유기용제 중독에 의한 중추신경장애 1예. 대한 산업의학회지 1992:4(1):110-117
- 맹승희, 강성규, 양정선, 정용현, 이종성, 유일재, 1993., 스티렌 취급근로자의 염생체이상연구. 산업안전공단 산업보건연구원
- 이세훈 : 화학물질 폭로에 의한 중추신경 장애평가에 이용되는 현장조사방법. 한국의 산업의학 1990:29(2):45-50
- Arfini G., Mutti A., Vescovi P., 1987., Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene :further evidence from PRL response to TRH stimulation. J.Occup. Med., 29: 826-30
- Checkoway, H., L. G. Costa, J. Camp, T. Coccini, W. E. Daniell, and R. L. Dills, 1992. Peripheral markers of neurochemical function among workers exposed to styrene, British J. Ind. Med., 49:560-565
- Darnell, R. B., Furneaux, H. M., and Posner, J. B., 1991., Antiserum from a patient with cerebellar degeneration identifies a novel protein in Purkinje cells, cortical neurons, and neuroectodermal tumors, J. Neurosci. 11: 1224-30

- Dolmierski, R., M. Szczepanik, G. Danielewicz-Garbalinska, D. Kunikowska, W. Mickiewica, M. Chomicz and R. Glonicka, 1983., Mutagenic action of styrene and its metabolites. 1. Chromosome aberration in persons exposed to the action of styrene, introductory investigations. Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia 34:89-93
- Flodin U, Ekberg K, Andersson L, 1989., Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. Br J Ind Med 46:799-804
- Hogstedt, B., B. Akesson, K. Axell, B. Gullberg, F. Mitelaran, R. W. Pero, S. Skerfving, and H. Welinder, 1984., Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene. Scand. J. Work, Environ. Health. 9:241-246
- Guillemin, M. P., and M Berode, 1988., Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 49:497-505
- Jonsson, V., Schroder, H. D., Trohaborg, Jensen, T. S., Hippe, E., and Mrok-Hansen, M., 1992., Autoimmune reactions in patients with M-component and peripheral neuropathy, J. Intern. Med. 232(2):185-191
- Lindstrom, K., H. Harkonen and S. Hermberg, 1976., Disturbances in Psychological Functions of Workers Occupationally Exposed to Styrene. Scand. J. Work Environ. Health 2:129--139
- Lilis, R., W. V. Lorimer, S. Diamond, and I. J. Selikoff, 1978., Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. Environ. Res., 15:133-138

- Marshak, D. R., 1990., S100 beta as a neurotrophic factor. Prog. Brain Res. 86:169-181
- Marshak, D. R., S. A. Pesce, L. C. Stanley and W. S. T. Griffin, 1991, Increased S100 beta neurotrophic activity in Alzheimer disease temporal lobe. Neurobiol. Aging
- Mutti, A., A. Mazzuchi, P. Rustichelli, G. Figeri, G. Arfini, and I. Franchini, 1984., Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. Am. J. Ind. Med. 5:275-286
- Mutti, A., P. P. Vescovi, M. Falzoi, G. Arfini, G. Valenti, and I. Franchini, 1984., Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers, Scan. J. Work Environ. Health, 10:225-228
- Mutti A., Romanelli A., Falzoi M., Lucertini S., and Franchini I., 1985., Styrene metabolism and striatal depletion in rabbits. Arch Toxicol. 56: 447-450
- Nordenson, I. and L. Beckman, 1984., Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. Hum. Hered. 34(3):178-182
- Oltramare, M., E. Desbaumes, C. Imhoff, and W. Michaels, 1974., Toxicologie du Styrene Monomere. Medicine et Hygiene Geneve, p. 100
- Romanelli, A., Falzoi M., Mutti A., Bergamaschi E., Franchini I., 1986., Effects of some monocyclic aromatic solvents and their metabolites on brain dopamine in rabbits. J. Appl Toxicol. 6:431-5



- Seppalanen, A. M. and H. Harkonen, 1976., Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. Scand. J. Work Environ. Health, 2:140-146
- Shamy, M. Y., and H. A. N. E-Falwal, 1993. Titer profiles of autoantibodies against neurofilament triplet proteins in lead exposed workers, Society of toxicology Abstract. 13(1): 401
- World Health Organization, 1983., Environmental Health Criteria 26, styrene, Geneva, World Health Organization

**유기용제등 화학물질에 폭로된  
근로자의 면역특성에 관한 연구**  
(93-3-15)

---

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>