

## 톨루엔 취급자들의 면역기능에 관한 조사\*

계명대학교 의과대학 예방의학교실

서석권 · 이종영 · 이승훈

=Abstract=

### A Study of Immunological Function in Workers Occupationally Exposed to Toluene

Suk Kwon Suh · Jong Young Lee · Seoung Hoon Lee

*Department of Preventive Medicine  
School of Medicine, Keimyung University*

To assess the immunological function of toluene exposed group, the proportions of T lymphocyte, B lymphocyte, CD4 cell, CD8 cell, the ratio of CD4 to CD8(CD4/CD8) in peripheral blood were measured on twenty-one toluene exposed workers and twelve healthy workers who did not have previous history of toluene exposure. In addition, to evaluate the present status of toluene exposure, urinary hippuric acid concentrations were measured in exposed group.

The mean concentration of urinary hippuric acid was 2.84 g/creatinine g in exposed group.

The proportions of T lymphocyte, B lymphocyte, CD8 cell and CD4/CD8 of exposed group were slightly lower than non-exposed group except the proportion of CD4 cell which was similar in both groups. But these differences were not statistically different in both groups.

The proportions of T lymphocyte and CD4 cell were significantly correlated with the length of duration in exposed group( $P < 0.05$ ).

**Key words :**

### I. 서 론

산업장에서 널리 쓰이고 있는 유기용제는 작업자가 장기간 호흡기를 통해 흡입되거나 피부를 통해 흡수되면 폭로 농도, 폭로기간 및 개인의 감수성 그리고 용제의 종류에 따라 다르지만 일반적으로 중추신경계에 영향을

미치고 장기간 폭로되면 간장, 신장 및 조혈기관 등 체내의 장기에 특이적으로 영향을 미친다(조규상, 1991).

유기용제들 중 과거에는 벤젠이 많이 쓰였으나 백혈병과 재생불량성 빈혈을 일으킨다고 알려진 이후로는 톨루엔의 사용이 증가하였는데, 톨루엔은 벤젠보다 조혈기관에 대한 영향은 작으나 여전히 인체에 많은 영향을 미치

\*이 논문은 1991년도 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어졌음

기 때문에(구본홍 등, 1971) 자각증상(이병국 등, 1988)과 신경 행동학적인 영향(이세훈 등, 1991)에 관해서, 그리고 말초림파구 자매 염색분체 교환의 발현빈도(Schmid 등, 1985; 김돈균 등, 1991)와 세포유전학적인 독성(노재훈 등, 1987) 등에 관한 연구가 이루어져 왔다.

톨루엔에 장기간 폭로되었을 때 인체의 건강에 미치는 중요한 영향을 평가하는데 있어서 면역기능의 독성을 평가하는 것이 적절하다(Hsieh, 1989)고 하지만 이에 관한 연구는 적은 편이지만 주로 동물실험에 관한 것인데, Arany 등(1985)은 톨루엔을 흡입시켰을 때 저농도(2.5ppm)에서도 미생물의 감염에 대한 숙주의 방어기전이 약화된다고 하였으며, Hsieh 등(1989)은 음용수를 이용한 실험에서 고농도의 톨루엔(105mg/kg)에서 interleukin 2의 활성도 및 흉선(thymus)의 무게와 림프구의 수가 통계적으로 유의하게 감소한다고 하였고, 그 이전에 대해서 Hsieh 등(1991)은 톨루엔이 혈중 corticosterone의 농도를 증가시켜서 interleukin 2의 활성도를 감소시키므로 CD4 세포의 생산과 증식을 억제하여 면역기능에 손상을 일으킨다고 보고하였다(Hsieh 등, 1991).

인체에 대한 연구로는 Moszczynski(1981)가 페인트, 니스를 취급하여 톨루엔 등의 유기용제에 폭로된 근로자들에서 말초혈액의 T 림프구의 수를 측정하였을 때, 장기간 폭로된 사람들이 대조군에 비해 T 림프구의 수가 현저하게 감소되어 있다고 보고를 한 적이 있으나, 이에 관한 연구는 드물어 국내에서는 전무한 상태이며 국외에서도 찾아 보기 힘든 실정이다.

본 연구는 톨루엔에 폭로된 근로자들에 대해 림프구의 subpopulation을 측정하여 장기간 톨루엔에 폭로되었을 때 인체의 면역기능에 미치는 영향에 관해서 조사해 보고자 시행하였다.

## II. 재료 및 방법

대상자는 대구 및 경북 산업보건협회에서 실시하는 1991년 근로자 건강진단 대상업체 중 모 화학섬유 공장에서 톨루엔을 취급하는 남자 근로자를 폭로군으로 하고, 모 회사의 일반 사무직 근로자 중 유기용제에 폭로된 과거력이 없었던 남자를 비폭로군으로 하여 이 중 면역기능에 영향을 미칠 수 있는 병력이 있거나 약제를

복용하고 있는 자들을 대상자에서 제외시킨 다음, 비폭로군의 나이가 폭로군의 나이와 동일하거나 비슷하도록 하여 무작위로 선정된 폭로군 21명, 비폭로군 12명이었다.

말초혈액은 EDTA 처리된(1.5mg/ml of peripheral blood) 병에 채혈하였으며, 채혈시간은 림프구의 일주기에 의한 변화(diurnal variation)를 막기 위해(Miyawaki 등, 1984) 오전 9시부터 11시 사이를 택하였다.

림프구의 측정은 Becton Dickinson사의 T와 B 림프구 및 CD4와 CD8 cell stimulet kit를 사용하여 flow cytometer(FAScan)로 하였으며, 혈액검사는 자동혈구 분석기(Technicon H-1 system)를 이용하였다. 톨루엔의 요중 대사물인 마노산(hippuric acid)의 농도는 금요일 오후 폭로군의 작업이 끝난 직후에 채뇨한 점적소변(spot urine)을  $-50^{\circ}\text{C}$ 에 보관하면서(이광목, 1981; Mat와 Kenneth, 1986; 김형아, 1990) 고압액체 크로마토그래프(high pressure liquid chromatograph)를 이용하여 산출한 다음(Kiyoshi 등, 1975; Ogawa 등, 1977) 비색법으로 정량한 요중 크레아티닌(creatinine)의 농도(Butler, 1975)로 보정하였다.

자료 분석에 있어 폭로군과 비폭로군의 일반적인 특성의 비교는  $X^2$  검정으로, 혈액소견과 림프구의 subpopulation의 비교는 t 검정으로 하였으며, 폭로군 내에서 림프구의 subpopulation과 각 변수의 상관관계는 Pearson 상관계수로 보았다.

## III. 결 과

폭로군의 평균 나이는 37.6세, 평균 근무기간 7.5년이었으며, 비폭로군은 각각 34.5세, 5.4년으로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 폭로군에서 요중 마노산의 평균 농도는 2.84g/creatinine g이었다(표 1).

Table 1. General characteristics of study population

Item	Exposed group	Non-exposed group
	(N=21)	(N=12)
Age(year)	37.6±9.8	34.5±8.8
Duration of job(year)	7.5±4.7	5.4±2.6
Urinary hippuric acid (hippuric acid g/creatinine g)	2.84±1.2	-

혈액 소견에서 적혈구와 백혈구의 수는 폭로군이 비폭로군 보다 약간 높았으며, 혈색소량, 호중성구와 림프구 세포의 비율은 폭로군이 비폭로군보다 약간 낮았으나 두 군 모두 정상범위에 해당하였고 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 2).

T 림프구 세포의 비율은 폭로군이 57.7%로, 비폭로군 62.5%에 비해서 약간 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, B 림프구 세포의 비율도 폭로군이 12.6%로, 비폭로군 13.4%에 비해서 약간 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

CD4 세포의 비율은 폭로군이 33.7%로 비폭로군 33.3%와 유사하였으며, CD8 세포의 비율은 폭로군이 30.4%, 비폭로군이 32.2%이었고, CD4 세포와 CD8 세포의 비(CD4/CD8)는 폭로군이 1.15, 비폭로군이 1.09로 둘 다 폭로군이 비폭로군에 비해서 약간 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 3).

폭로군에서 림프구의 subpopulation과 각 변수들 간의 상관관계를 보면 T 림프구와 근무기간의 상관계수는 0.43으로 통계적으로 유의한 상관관계가 있었고(P<0.05). CD4 세포와 근무기간의 상관계수도 0.51로 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(P<0.05)(표 4).

Table 2. Hematologic findings of study group.

Item	Exposed group	Non-exposed group
	(N=21)	(N=12)
Hemoglobin(g/dL)	15.0-1.5	15.3±0.7
RBC(10 <sup>6</sup> /μL)	4.9±0.9	4.8±0.2
WBC(10 <sup>3</sup> /μL)	7.2±1.9	6.8±1.4
Neutrophil(%)	48.9±12.8	49.1±9.8
Lymphocyte(%)	35.9±8.6	39.6±8.3
Monocyte(%)	8.4±3.1	6.5±1.7
Eosinophil(%)	2.5±1.9	2.1±1.6
Basophil(%)	3.2±4.2	2.7±0.7

#### IV. 고 찰

톨루엔은 주로 원유에서 추출되어 페인트, 고무, 합성수지의 용제로 이용되고 toluene diisocyanate(TDI), saccharin, nitrotoluene 등의 합성과정에 중요하게 이용되는 화학물질로(Karl과 Jens, 1979; Campbell 등, 1987), 본 연구의 폭로군에서 폭로정도를 평가하기 위한 방법은 작업환경 측정치가 작업장의 전반적인 폭로상태를 평가해 주지만 개인의 신체적 활동 정도, 보호장비의 사용 여부 및 비직업성 폭로 등을 반영하지 못하므로(김형아, 1990) 톨루엔의 요중 대사물질인 마노산(hippuric acid)를 측정하였다. 톨루엔의 작업환경기준치인 100 ppm에서 하루 8시간 근무하였을 때 작업이 끝난 직후에 소변에서 검출되는 요중 마노산의 농도의 평균치는 약 2.5g/creatinine g 정도(Campbell, 1987)라고 하였는데, 폭로군에서 요중 마노산 농도의 평균이 2.84g/creatinine g로 약간 높게 나타난 것은 톨루엔의 작업환경 측정치가 80~140ppm의 범위에 이르고 있었고, 하루 근무시간이 10시간이었기 때문에 나타난 결과로 이해할 수 있었다.

혈액 소견은 폭로군이 비폭로군에 비해 혈색소량, 호중성구 및 림프구의 수가 약간 낮았으나 정상범위에 해당하였고 통계적으로 유의한 차이가 없었던 것은 톨루엔은 조혈기관에 미치는 영향은 작다는 견해(Karl 등, 1979)와 일치하는 결과라고 할 수 있을 것이다.

림프구의 subpopulation에서 폭로군은 비폭로군에 비해 T림프구 세포의 비율외에 나머지 B림프구 그리고 CD8 세포의 비율 및 그 비(CD4/CD8)는 비폭로군에 비해 약간 낮은 경향을 보였으나 정상범위에 해당하였고

Table 3. Comparison of lymphocyte subpopulation between exposed and non-exposed group.

	Exposed group	Non-exposed group
	(N=21)	(N=12)
T-lymphocyte(%)	57.7±9.1	62.5±11.5
B-lymphocyte(%)	12.6±3.7	13.4±5.3
CD4 cell(%)	33.7±5.1	33.3±8.0
CD8 cell(%)	30.4±5.0	32.2±6.4
CD4/CD8	1.15±0.3	1.09±0.4

Table 4. Correlation matrix of major study variables in exposed group

	T	B	CD4	CD8	Ratio
Age	0.26	-0.13	0.35	0.11	0.18
HA	0.18	-0.11	-0.21	0.19	-0.25
Duration	0.43*	-0.36	0.51*	0.02	0.26

\*P<0.05, HA=urinary hippuric acid

통계적으로 유의한 차이가 없었으므로 현 상태에서는 톨루엔 폭로가 면역기능에 큰 영향은 없다고 할 수 있을 것이다. 그러나 동물실험에서 Arany 등(1985)은 공기 중 2.5ppm 농도로 톨루엔을 흡입시켰을 때, 호흡기계의 연쇄상구균(streptococcus)의 감염에 대한 감수성이 증가하였고 폐렴간균(*Kebisiella pneumoniae*)에 대한 살균력이 저하되었다고 보고하였으며, Hsieh 등(1989)은 음용수에 톨루엔을 4가지 농도로 희석하여 28일간 폭로시켰을 때, '유발촉진인자(mitogen)에 의한 림프세포증식(lymphoproliferation)과 interleukin-2의 활성도가 고농도로 폭로될수록(22mg/kg 및 105mg/kg) 5mg/kg 씩 준 군보다 점차 통계적으로 유의하게 감소하였고, 림프구의 수와 흉선(thymus)의 무게도 폭로 농도가 증가할수록 감소되어져서 105mg/kg에서 흉선의 무게가 통계적으로 유의하게 감소되었다고 보고하였으며, 그 기전에 대하여 Hsieh 등(1991) 톨루엔이 부분적으로 시상하부-뇌하수체-부신수질 축을 활성화시켜 혈중 corticosterone 농도를 증가시킴으로써 interleukin-2의 활성도를 저하시켜 결국 CD4 세포의 생산과 증식이 억제된다고 보고하였으므로, 톨루엔은 고농도에 폭로될 때 일정한 면역독성(immunotoxicity)을 일으킬 가능성이 있지만, 인체에 대해서, 그리고 저농도 폭로에 대해서 자세히 밝혀지지 않았기 때문에 앞으로 톨루엔에 저농도로 폭로되는 사람들에게 대한 연구가 계속 이루어져야 할 것으로 생각한다.

근무기간이 실제 폭로량을 나타내지는 않지만 간접적인 누적 폭로량의 지표로 쓰인다는 점(Kelsey, 1986)에서 근무기간과 림프구의 subpopulation과의 상관관계를 보았을 때, T림프구와 CD4 세포의 비율은 근무기간이 길수록 통계적으로 유의하게 증가하였는데, Moszczynski(1981)가 페인트, 니스 중의 톨루엔 등에 폭로된 106명의 폭로군과 38명의 비폭로군에서 말초혈액의 T림프구의 수를 측정하였을 때 폭로시간과의 상관계수가 -0.293으로 통계적으로 유의하게 감소하였다고 하여 본 연구 결과와는 상이한 것처럼 보이나, 이 연구에서도 폭로군의 T림프구의 수가 55~129개월의 장기간 폭로된 근로자에서만 감소하였고 31~54개월 폭로군에서는 본 연구와 같이 증가하는 경향을 보이고 있다. 이는 본 연구에서 톨루엔 외의 다른 조사되지 않은 폭로환경 및 개인의 감수성 등 많은 요인들이 혼란변수(confound-

ing variable)로 작용하였을 가능성도 있겠고, 한편으로는 톨루엔 폭로에 대한 면역기능의 적응현상(adaptation phenomenon)으로 인하여 폭로 초기에는 면역기능이 감소하다가 그 후로 서서히 회복되어 가는 현상일 가능성도 없지 않으므로, 앞으로 이러한 점을 명백히 하기 위하여 지속적으로 연구가 있어야 할 것으로 사료되었다.

본 연구의 제약점으로는 산업장에서 유기용제는 단독으로 쓰이기도 하지만 주로 서로 혼합되어져서 사용되어지고 있으므로 본 연구에서도 면역기능에 대하여 톨루엔 외의 용제의 혼합물에 의한 상승 혹은 상가작용을 파악할 수 없었다는 점과 동물실험이 아니라 톨루엔의 직업성 폭로가 되는 인체에 대한 조사였으므로 폭로군의 수도 적었고, 조사되지 않은 다른 변수들에 의한 영향을 충분히 통제할 수 없었으므로 톨루엔이 인체의 면역기능에 미치는 요인으로서 그 영향을 정확히 분석할 수 없었다는 점이다.

## V. 요 약

톨루엔의 폭로가 인체의 면역기능에 미치는 영향에 대해 알아 보기 위하여 톨루엔 취급자 21명과 일반 사무직 근로자 12명에 대하여 혈액 및 말초혈액 림프구의 subpopulation에 대하여 조사하였다.

혈액소건은 두 군 모두 정상범위로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

CD4 림프구 세포의 비율은 두 군에서 유사하였으며 T와 B림프구 및 CD8 림프구 세포의 비율은 폭로군에서 약간 낮았으나, 두 군 모두 정상 범위로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

폭로군에서 T 림프구 및 CD4 세포의 비율은 근무기간이 길수록 통계적으로 유의하게 증가하였다( $P < 0.05$ ).

본 연구의 폭로군에서 림프구의 subpopulation은 전반적으로 비폭로군보다 약간 낮은 경향은 있었지만, 정상 범위에 해당하였으므로 톨루엔에 폭로되었을 때 인체에 대한 면역기능은 큰 영향이 없는 것으로 생각되어진다. 그러나 폭로기간에 따라 면역기능이 변동하는 것으로 보아 톨루엔이 인체의 면역기능에 미치는 영향에 관한 지속적인 연구가 이루어져야 하겠다.

## 참고문헌

- 구본홍, 장임원, 김진외. 유기용제 중독에 따른 보상 대책 및 예방관리에 관한 연구. *한국의 산업의학*, 1971 ; 10(4) : 21-40
- 김형아. 화학물질 폭로에 대한 생물학적 모니터링(I). *한국의 산업의학* 1990 ; 29(3) : 91-101
- 노재훈, 문영환, 김길영. *The cytogenetic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in rats*. 1987 ; 28(4) : 297-309
- 이광목. 유기용제 폭로를 위한 biological monitoring. *한국의 산업의학* 1981 ; 20(1) : 1-10
- 이병국, 이세훈, 이광목 등. *Dose-dependent increase in subjective symptom prevalence among toluene exposed workers*. *Ind Health* 1988 ; 26 : 11-23
- 이세훈, 이승환. *A study on the neurobehavior effects of occupational exposure to organic solvents in Korean workers*. *한국의 산업의학* 1991(suppl) ; 30 : 10-15
- 조규상. *산업보건학*. 서울, 수문사, 1991, pp273-284
- Arany C, O'Shea WJ, Sherwood RL et al. *Effects of toluene inhalation on pulmonary host defenses of mice*. *Toxicol Lett* 1985 ; 25 : 103-110
- Becton Dickinson immunocytometry systems. *Monoclonal control source book*. California, Becton Dickinson INC, 1987, 1 : 1-5 : 5.
- Butler AR. *The Jaffe reaction, identification of coloured species*. *Clinical Chim Acta* 1975 ; 59(2) : 227-232
- Campbell L, Marsh DM, Wilson HK. *Towards a biological monitoring strategy for toluene*. *Ann Occup Hyg* 1987 ; 31(2) : 121-133
- Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD. *Immunotoxicological evaluation of toluene exposure via drinking water in mice*. *Environ Research* 1989 ; 49 : 93-103
- Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD. *Hypothalamic pituitary adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene*. 1991 ; 21 : 23-32
- Karl HC, Jens S. *Toluene, a toxicologic review*. *Scan J Work Environ Health* 1979 ; 5 : 71-89
- Kiyoshi K, Yukio H, Keiko K, et al. *Determination of benzoic acid and hippuric acid in human plasma and urine in high performance liquid chromatography*. *J Chromatography* 1988 ; 425 : 67-75
- Mat HH, Kenneth HD. *Biological monitoring of exposure to chemicals organic compounds*. New York, John Wiley & Sons, 1986, pp 111-132
- Miyawaki T, Taka K, Nagaoki T et al. *Circadian changes of T-lymphocyte subsets in human peripheral blood*. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 55(3) : 622-626
- Moszczynski P. *Organic solvents and T-lymphocytes*. *Lancet* 1981 ; 4 : 438
- Ogawa M, Sugihara R, Kiri S. *Quantitative determination of urinary hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid as indices of toluene and m- or p-xylene exposure by high performance liquid chromatography*. *Int Arch Occup Environ Health* 1977 ; 39(4) : 199-206
- Schmid E, Bauchinger M, Hauf M. *Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene*. 1985 ; 142 : 37-39.