

작업환경을 위한 TLV의 근거

METHYLENE CHLORIDE(DICHLOROMETHANE)②

CAS: 75-09-2

TLV-TWA, 50 ppm (174 mg/m³), A2



[지번호에 이어서]

유전자독성 연구

Methylene chloride의 돌연변이성은 다양한 방법으로 연구되어 왔다. Sivak은 자료들을 요약하고 검토하였는데 높은 휘발성, 비수용성 그리고 분석시료의 순도가 떨어지는 이유로 인해 자료들의 재현성에 문제가 나타난다고 결론을 내렸다.

Methylene chloride는 박테리아에서 돌연변이성이다. 그러나 포유류의 세포에서는 돌연변이가 나타나지 않았다. in vitro에서는 염색체 변이가 있었으나 in vivo에서는 없었다.

일반적으로, 자매염색분체 교환 연구는 7%농도에서 24시간 지속되는 중국산 햄스터 난소(CHO) 세포를 제외하고는 부정적 결과가 나타났다.

여러 류의 식물들과 동물 실험에서 methylene chloride는 세포독성을 유발하였다.

Methylene chloride의 물에 대한 용해도 농도를 초과하는 것을 제외하고는 초과리에서 돌연변이는 없었다. 피셔(Fisher)쥐 배자세포 변이 실험은 methylene chloride에 대하여 양성 반응을 보였으며 엄격히 제한된 노출 상태에서 재실험은 미약한 반응을 보였다.

Methylene chloride는 원숭이 adenovirus-

hamster 세포에서 양성 반응을 보였으나 두 마리 쥐 섬유와 세포 종양변이 vitro 실험에서는 나타나지 않았다. ¹⁴C-methylene chloride에서의 동위원소 ¹⁴C는 비알킬레이트 염기 그리고 쥐의 DNA뉴클레오사이드(nucleosides)와 관련이 있으며 호기로 노출된 햄스터들은 일반 생합성 경로에서 동위원소가 함께 반응하였다는 Ames 실험 결과 양성 반응과 다른 유전실험의 반응 결과로 보아 methylene chloride가 유전독성이 없다고 결론을 내릴 수 없다. 포유류 세포에서의 광범한 음성자료, in vivo실험에서 유전독성의 부재 그리고 염색체 변이를 유발하는 cytotoxicity의 중요한 잠재적 역할 등은 발암반응에 대한 유전적 관련성을 지지하지 못한다.

¹⁴C-methylene chloride가 DNA 목표세포를 알킬화하려는 잠재성이 Schumann 등⁽¹⁶⁾에 의해서 밝혀졌다. 쥐와 햄스터들은 ¹⁴C-methylene chloride 3500ppm 농도에 1.5-3시간 노출되었다. 간 DNA와 타액세포는 분리되고 정제되었다. 이 세포조직에서 ¹⁴C가 DNA와 관계될 때 일반 염기와 뉴클레오사이드와 연합하는 것으로 보이거나 이는 ¹⁴C-1이 생합성경로에서 합성되는 것을 나타낸다. 중요한 것은 알킬레이트된 염기나 뉴클레오사이드들은

낮은 농도에서 검출되지 않았다는 것이다. In vivo 실험과 유사하게 Green 등⁽¹⁷⁾은 쥐와 생쥐의 폐와 간조직을 실험했다. 이 연구는 methylene chloride에 의해 DNA 알킬화로 인해 합성된 것과 C-1대사를 통해 합성되는 것과 대조되는 대사와정을 구분하였다. 어느 종이든 DNA 형성에 대한 증거는 없었다.

Methylene chloride를 in vivo-in vitro 방법으로 실험하였으며, in vitro에서는 Fischer 344쥐와 B6C3F1생쥐를 이용한 hepatocyte unscheduled DNA synthesis(UDS)실험을 하였다. In vivo에서는 2,000ppm에서 2시간, 4,000ppm에서 6시간 호기노출을 하여 평가했으며, hepatocytes는 4,000ppm 이상의 methylene chloride 농도에서 8시간 노출하였다. 이러한 실험조건에서 methylene chloride는 쥐와 생쥐에서 UDS를 유발하지 않았다.

UDS연구 결과는 DNA 결합 연구와 일치한다. 이러한 결과는 methylene chloride 뿐만 아니라 대사물들이 포유 DNA와 직접적으로 접촉하지 않는다는 것을 입증한다. 만일 이 견해가 옳다면, 국제 독성 프로그램(NTP) 생물학적 검정 조건에서 B6C3F1쥐의 발암성 메카니즘은 매우 간접적이 된다. 종양발생에 있어서 종간의 주된 차이를 예상할 수 있다. 더 나아가 간접적, 비유전독성 메카니즘을 기본으로 하는 음용수 생물학적 검정^(9,10)에서의 “영향 없음”은 설명하기 쉽다.

약물동태/신진대사 연구

Methylene chloride가 대사되어 carbon monoxide와 carboxy hemoglobin(CO₂Hb)부산물인 되는 연구는 동물과 인체에서 계속 되어 왔다. 흰쥐에서, 신진대사는 불균형적인 CO₂Hb가 포화형성되는 것으로 보이고, 노출이 증가할수록 methylene chloride가 변화되지 않고 소멸된다⁽¹⁹⁾.

인체연구

Methylene chloride의 폭넓은 사용을 고려하면

인체 상해에 대한 보고는 거의 없다.

Moskowitz와 Shapiro⁽²⁰⁾는 마취로 인한 4건의 사망사건을 보고하였다. Collier⁽²¹⁾는 두통, 현기증, 혼수, 자극, 손발의 무감각 그리고 쑤시고 아픈 증상을 호소하는 경우의 환자들에 대해서 보고하였다. Kuzelova와 Vlasak⁽²²⁾는 5,000ppm이상의 농도에 노출된 근로자들이 눈과 호흡기관의 자극, 두통, 그리고 피로를 나타냄을 알았다. 노출된 근로자들 중에서 50%가 신경불안을 나타냈고 30%는 소화기 장애를 나타냈다. 1경우의 의식상실을 포함하는 3건의 급성 중독은 심각한 후 영향이 없는 것으로 나타났다. 일반적으로, 마취사망이 일어나기전에 노출이 중단된다면 회복될 수 있다.

Weiss⁽²³⁾는 1년동안 methylene chloride에 노출되어 온 화학자는 시각, 청각 그리고 환각 증세를 보이는 대뇌중독이 나타났다. 농도는 500ppm을 자주 초과했으며 바다 가까이의 농도는 660, 800 그리고 3,600ppm이었다.

Golubovskii와 Kamchatnova⁽²⁴⁾는 methylene chloride와 메탄올에 노출된 근로자들 중에 간장 질환을 발견했다. 노출 농도는 보고되지 않았다.

1940년초에, Heppel 등이 산업안전의 대기 한계를 500ppm으로 제안했을 때 염소화 탄화수소 용제는 독성이 가장 적은 것으로 여겨졌으며⁽⁵⁾ 후에 심각한 마취증상이나 간질환을 충분히 예방할 수 있는 것으로 여겨져 TLV 위원회는 이를 승인하였다.

계속적으로 Stewart 등⁽²⁵⁾은 500-1,000ppm의 methylene chloride에 노출되면 많은 양의 carbon monoxide와 CO₂Hb가 생성된다고 보고하였다. Stewart가 발표한 CO₂Hb 농도가 carbon monoxide 호기노출에 의한 것이라면 반대로 고려해야 한다.

Methylene chloride로부터 생산된 carbon monoxide에 대한 더욱 정밀한 실험결과는 동일한 연구자들이 나중에 발표하였다⁽²⁶⁾. 2시간동안 1000ppm methylene chloride에 지원자들이 노출되어 나타난 CO₂Hb 수준은 산업장에서 carbon monoxide에 허용된 농도를 초과하였다. 180~200ppm methylene chloride에 노출된 작은 그룹의

근로자들 중에서 methylene chloride를 carbon monoxide로 대사하는 신체능력을 Ratney 등⁽²⁷⁾이 확인하였다. 매일 반복된 노출은 9% COHb 혈중 농도를 나타냈다. 이 수치는 다음날 작업시작 시간에는 반감이 되므로, 이는 흡연이나 배기가스와 같은 2차 간접오염원 영향을 의미한다. 180~200ppm의 methylene chloride 농도에 하루동안 노출되었을 때 COHb의 4.5% 증가는 carbon monoxide 50ppm의 농도로 매일 노출되었을 때와 거의 같다.

Divincenzo 등⁽²⁸⁾은 8시간 동안 100ppm methylene chloride에 노출된 사람들에게서 COHb 3.22%(±0.22%)수준이었다. 반면에 150ppm 8시간 동안의 노출은 COHb 5.39%(±0.6%)수준이었고, 200ppm 8시간 노출은 COHb 6.8%(±0.65%)수준이었다. 폭넓은 연구에서⁽²⁹⁾, 건강한 남녀 여러명이 실험 chamber내에서 2시간, 3시간 그리고 7.5시간 동안에 0, 50, 100, 250, 500ppm의 농도로 methylene chloride 증기에 2~10회 노출되었다. 이 연구는 산업장 설치구조와 지속적 그리고 변동적 증기 농도를 고려하여 노출 형태를 설계하였다. 노출은 즉각적인 COHb의 상승을 나타냈다. 상승은 carbon monoxide의 COHb보다 길게 지속되었다. 왜냐하면 노출이 끝난 후에도 흡수된 methylene chloride의 대사과정이 계속되기 때문이다. COHb를 유발하는 용제는 다른 오염원으로부터 발생한 carbon monoxide로 인해 신체적 부담을 증가시킨다.

이 연구는⁽²⁹⁾ 앞의 단일 노출연구에 대해 확증을 준다. 즉 건강한 성인이 250ppm 또는 이보다 낮은 농도의 methylene chloride에 7.5시간/하루, 2주동안 5일/주 또는 남자만의 업무에서 2일 연속 500ppm에 반복적으로 노출되어도 해로운 영향이 발견되지 않았다.

COHb 증가는 증기압의 크기와 관련이 있다. 노출 기간과 증기 농도는 요인들이다.

비흡연자군에서 5일간 100ppm의 농도로 7.5시간 노출시에 약 5%의 COHb 증가를 보였다. 250ppm에서는 불쾌한 냄새는 없으며 50 또는 100ppm 수준에서의 methylene chloride는 검출되

지 않는다.

Methylene chloride에 노출된 근로자들에 대한 두 가지 역학 연구들이 이루어 졌다^(30, 31). 이 두 연구들은 질적으로 훌륭했지만, 어느 것도 쥐의 간 종양 실험인 외삽법과 충분히 일치하지는 않았으며 2차연구⁽³¹⁾에서 폐종양의 증가는 없었다. 체장 종양의 발생은 1차에서 2차에 걸친 연구에서 나타났다(8명 관찰중 기대치 3.2, 양성반응).

Ott 등⁽³⁰⁾은 methylene chloride에 노출된 12.4명 중 악성 종양으로 인해 7명이 사망한 것을 보고 하였다. Friedlander 등⁽³¹⁾은 1964년부터 사망률 연구를 통하여 기존 연구들을 보완하였다. “그 당시에 약 75%가 methylene chloride를 취급하였으며 10년 또는 그 이상 근무를 하였다. 또한 1964년부터 20년간 methylene chloride에 최소 노출된 252명의 남자를 대조군으로 삼았다”. New York 과 Kodak-Rochester 대상인구가 대조군으로 연구될 때 표준화 사망률(SMR)은 71과 99를 나타냈다. New York 사망률을 기준으로 기대치 54.7(SMR 71)과 Kodak-Rochester(SMR 90) 기대치 43.2를 비교할 때 악성종양으로의 사망률이 39였다. 1964년 이후 20년간 최소 노출군을 연구하였을 때 New York 기준 기대치 144.1과 Kodak 기준기대치 107.9에 비해서 97 사망이 있었다. Friedlander 등⁽³¹⁾은 사망률을 기준으로 할 때 심장혈관 사망 기대치가 낮은 것을 제외하고는 사망원인에 대한 통계적 유의성이 없다고 결론을 내렸다.

시간가중 평균치 30~120ppm인 methylene chloride에 만성적으로 노출된 Eastman Kodak 회사 근로자들에 대한 코호트 연구를 통해서 폐암과 심장질환 사망률 증가에 대한 증가가 없다는 예전의 연구결과들과 일치함을 알았다. 그런 결론은 가능성 보다는 확실성에 의한 것이다. 왜냐하면 기존의 follow-up 연구가 진행된 이후 기대 사망이 약 2배가 되었기 때문이다. 반대로 남성의 폐와 간암과 같은 드문 질병에 대해서는 불충분한 통계성을 갖는다.

[다음호에 계속]