



사람대상의 연구

MDA는 사람의 간을 손상시킬 수 있다. MDA에 오염된 밀가루로 만든 빵을 먹은 84명에게서 황달이 발병하였다. McGill과 Moto는 MDA가 함유되어 있는 단열재 제조에 종사하는 12-100명의 근로자에서도 황달증세와 관련있는 급성 열병을 경험했음을 알았다. 12명의 근로자들은 경화 epoxy 수지와 MDA를 혼합하여 고온으로 반죽하는 제조기 보조자들이었다. 이들 근로자들의 손은 하루에도 몇 시간씩 담겨져 있다. 수지의 온도는 압연롤러에서 83°C였다. 이들 보조자들이 끼고 있던 장갑은 자주 너덜거리고 구멍이 뚫렸다. 보조자들과 반대로 제조기 운전자들은 직접 MDA를 취급하지 않으므로 그렇게 큰 영향은 없었다. 발병초기단계에서 기중농도는 0.1ppm이었다. 이런 경우의 임상학적 양상은 Kopelman 등이 보고한 것과 유사하였고 고열, 황달을 동반하는 오한 등의 증상이 나타났다. 모든 환자들은 7주 내에 회복되었다. Williams 등은 MDA를 함유한 epoxy 혼합물로 벽을 코팅하는 6~30명의 근로자에게서 급성간염이 발생하였음을 보고하였다. 공기중 농도는 알 수 없지만 피부흡수의 가능성이 있었다.

Dunn과 Guirguis 등은 1967에서 1976년 까지의 9년 동안 MDA에 직업적으로 노출되어 11명의 근로자들이 급성황달에 이환된 것을 보고하였다. 이 회사는 MDA를 혼합하고, epoxy 경화제를 사용하고 있었으며 silicon dioxide를 취급하고 있었다. 피부를 통한 흡수는 MDA의 초기 노출 경로로 밝혀졌다. MDA에 노출된 근로자들은 간과 심근에 일시적인 손상이 발생하였다. 또한 흡입과 피부접촉에 의한 노출도 가능하였다. MDA에 대한 몇몇 알려지성 민감도가 보고되었으나 isocyanate류와 같은 화합물과의 복합적인 직업성 노출에서는 이들 물질 자체의 독성학적 영향이 있을 수 있기 때문에 MDA와 직접적으로 관계가 있다고 하기에는 어려움이 있다.

MDA에 노출된 다우 화학 주식회사 근로자들의 진단 자료를 고찰한 결과 사망률 또는 질병률의 증가양상은 발견하지 못하였다¹⁾. MDA는 1950년에서 1976년까지 생산하였다. 기중 농도는 0.03에서 3.8ppm이었다. 가장 높은 농도는 용해된 MDA의 운반과정과 연마 그리고 포장하는 공정의 기중 농도이다. 시간 가중 평균농도는 0.03ppm에서 0.4ppm이었다. 1975년 다우 회사는 회사내의 산업위생 기준을 8시간 가중 평균으로 0.12ppm, excursion 기준으로 0.36ppm을 설정하였다.

MDA에 관련되어 사고에 의하거나 국제적, 직업적으로 MDA의 노출에 의한 암발생에 관한 보고는 없었다.

TLV 권고사항

McGill과 Moto 연구⁷⁾로부터 MDA 중독을 경험한 분쇄기 조수들의 경우 피부접촉이 노출의 주요경로라는 것이 분명해졌다. MDA를 직접 취급하지 않는 분쇄기 작동자들은 기중 농도 0.1ppm에 노출되고 분쇄기 보조자 부근에서 근무하여도 아무런 영향이 나타나지 않았다. 다우 화학 주식회사의 연구는 26년 동안에 실시하였다. 0.03ppm에서 0.4ppm 사이의 기중 농도 MDA에 근로자들이 노출되어도 사망률과 질병률은 증가하지는 않았다. TLV-TWA는 피부흡수 경고와 함께 0.1ppm을 권고하였다. STEL에 관한 독성학 자료와 산업위생 경험이 부족하여 아직까지는 STEL을 설정하지는 않았다. 독자들은 8시간 가중평균이 권고기준 이하의 값이라도 최근의 TLV/BEI 안내책자의 “화학물질”편의 서론 부분의 “Excursion limit”에 관한 내용을 고찰하여야 한다.

다른 권고사항

OSHA PEL : OSHA MDA에 대한 PEL을 설정하지 않았다.

NIOSH REL/IDLH : MDA에 대한 NIOSH REL은 MDA가 발암 가능성 물질이므로 가급적 노출을 적게하라고 권고하고 있다. NIOSH는 또한 MDA의 피부접촉을 예방하라고 하고 이물질에 대한 IDLH를 설정하지 않았다.

PEI 또는 REL의 차이에 따른 이론적 ACGIH의 TLV : ACGIH의 TLV는 다우 화학 주식회사의 26년간의 산업위생의 경험과 다른 분야의 0.03에서 0.4ppm의 직업적 노출에서 사망률과 질병률이 증가하지 않은 내용을 기초로 하였다. 적당한 보호장갑과 다른 보호구를 준비하지 않은 상태에서 MDA를 직접 취급한 근로자들은 인체

에 독성과 높은 열, 오한 그리고 황달을 경험하였다. 그러므로 MDA는 “피부” 주의를 권고하는 것이 적합하다.

NTP 연구 : NTP는 MDA-이염산염이 첨가된 음료수의 장기간 독성과 발암성을 평가하였다. 이물질은 Fischer 344 계 흰쥐와 B₆C₃F₁ 계 생쥐의 암수 모두에게 발암성이었으며 유전 독성연구에서는 Salmonella에서 양성반응을 보였으며 chinese hamster의 in vitro 실험에서 딸-염색체 변화가 자주 발견되었다.

발암성 분류

IARC : Group 2B, 사람에서 발암가능 물질

MAK : Group A2, 실험 동물에서만 발암성

NIOSH : 발암성 물질

TLV : A2, 사람에서 발암가능 물질

다른 국가의 노출기준

호주 : 0.1ppm, 사람에서 발암가능 물질, 피부 (1990)

독일 : MAK 미설정, Group A2, 실험 동물에서만 발암성 물질, 피부, 감각성 물질 공업적 보호 농도(technical guiding concentration, TRK) 0.1mg/m³ (1991)

영국 : 0.1ppm, 10분-STEEL은 0.5ppm (1990)

참고문헌

1. Swank, M. G.: Report from the Dow Chemical Co., Midland, MI(1997).

2. International Agency for Research on Cancer : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 4, Some Aromatic Amines, Hydrazine and Related substances, N-Nitroso Compounds and Miscellaneous Agents, pp. 65, 79. IARC, Lyon, France(1974).

3. National Institute for Occupational Safety and Health: 4,4'-Diaminodiphenylmethane(DDM). Current Intelligence Bulletin No. 8. In: Current Intelligence Bulletins 1-18, Reprints (1975-1977). DHEW (NIOSH) Pub. No. 78-127; NTIS Pub. No. PB-83-105-080. National Technical Information Service, Springfield, VA(1976).

4. Hofmann, H. T.; Froberg, H.; Meinecke, K. H.; et al.: Potential Injuries by 4,4'-Diaminodiphenylmethane: Earlier Recognition and Prevention, proceedings of the Fifteenth International Conference of Occupational health, Vol. II-2, Sec. A III-194, pp. 849-851. Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Vienna (September 19-24, 1966).
5. Pludro, G.; Karlowski, K.; Mankowska, M.; et al.: Toxicological and Chemical Studies of Some Epoxy Resins and Hardness. I. Determination of Acute and Subacute Toxicity of Phthalic Acid Anhydride, 4,4'-Diaminodiphenylmethane and of the Epoxy Resin : Epilox EG-34. Acta Pol. Pharm. 26:352-357(1969).
6. Deichmann, W.B.; MacDonald, W.E.; Coplan, M.; et al.: Di(4-aminophenyl) methane(MDA): 4-7 Year Feeding Study. Toxicology 11:185-188(1978).
7. McGill, O.S. ; Moto, J.D.: an Industrial Outbreak of Toxic Hepatitis Due to Metylenedianiline. N. Engl. J. Med. 291:278-282(1974).
8. Calder, I.; Williams, P.; funder, C.; et al.: Nephrotoxicity and Hepatotoxicity from Substituted Anilines. Nephron 10:361(1973).
9. Tullner, W.: Endocrine Effects of Metylenedianiline in the Rat, Rabbit, and Dog. Endocrinology 66:470-474(1960).
10. Zylberzac, S.: Action Cirrhogene des Diamino diphenyles Insolubles sur le foie du Rat. C.R. Soc. Biol. 145:136-138(1951).
11. Hofmann, H.T.; Froberg, H.; Meinecke, K.H.; et al.: Zur Toxicitat von 4,4'-Diaminodipheylmethan (4,4' -Metylenedianilin). Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 253:47(1966).
12. Fukushima, S.; Shibata, M.; Hibino, T.; et al.: Intrahepatic Bile Duct Proliferation Induced by 4,4'-Diaminodiphenylmethane in Rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 48:145-155(1979).
13. National Toxicology Program: Technical Report on the Carcinogenesis Studies of 4,4'-Metylenedianiline Dihydrochloride(CAS No. 13552-44-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). NTP Technical Report No. 248, NTP-81-143, DHHS(NIH) Pub. No. 83-2504. NTP, Research Triangle Park, NC(1983).
14. Schoental, R.: Carcinogenic and Chronic Effects of 4,4' -Diaminodiphenylmethane, An Epoxy Resin Hardener. Nature 219:1162-1163(1968).
15. Munn, A.: Occupational Bladder Tumors and Carcinogens. Recent Developments in Britain. Bladder Cancer: A Symposium, pp. 187-193, K.F. Lampe, Ed. Aesculapius Publishing Co., Birmingham, AL(1967).
16. Steinhoff, D.; Grundmann, H.; Zur Cancerogenen Wirkung von 4,4' -Diaminodiphenylmethan und 2,4' -Diaminodiphenylmethan. Naturwissenschaften 57:247-248(1970).
17. Gohlke, R.: 4,4' -Diminodiphenylmethan im Chronischen Versuch. Z. Gesamte Hyg. Ihre Grenzgeb 24:159-162(1978).
18. Himizu, H.; Takemura, N.: Mutagenicity and Carcinogenicity of Some Aromatic Amino and Nitro Compounds. Jpn. J. Ind. Health 18:138-139(1976).
19. Darby, T.; Johnson, H.; Northup, S.: An Evaluation of a Polyurethane For Use as a Medical-Grade Plastic. Toxicol. Appl. Pharmacol. 46:449-453(1978).
20. Takemura, N.; Shimizu, H.: Mutagenicity of Some Aromatic Amiono and Notro Compounds. Mutat. Res. 54:256(1978).
21. Parodi, S.; Zunino, L.; Ottaggio, L.; et al.: Lack of Correlation Between the Capability of Inducing Sister-Chromatid Exchanges in vivo and Carcinogenic Potency for 16 Aromatic Amines and Azo Derivatives. Mutat. Res. 108:225-238(1983).
22. Lavoie, E.; Tulley, L.; et al.: Mutagenicity of Aminogphenyl and Nitrophenyl Ethers, Sulfides and Disulfides. Mutat. Res. 67:123-131(1979).
23. Rao, T.K.; Dorsey, G.F.; Allen, B.F.; et al.: Mutagenicity of 4,4' -Metylenedianiline Derivatives in the Salmonella Histidine Reversion Assay. Arch. Toxicacol. 49:185-190(1982).
24. Ho, R.; Hardigree, A.A.; Larimer, F.W.; et al.: Comparative Mutagenicity Study of Potentially Carcinogenic Industrial Compounds. Environ. Mutagen 1:167-168(1979).
25. Kopelman, H.; Roberson, P.G.; et al.: The Epping Jaundice. Br. Med. J. 1:514-516(1966).
26. Williams, G.V.; Bryan, J.A.; Buck, J.R.; et al.: Toxic Hepatitis and Metylenedianiline. N. Engl. J. Med. 291:1256(1974).
27. Dunn, G.W.; Guirguis, S.S.: Metylenedianiline (MDA) as an Occupational Health Problem: A Suggested Time Weighted Average Exposure Level and Medical Program. Ark. Hyg. Rada. Toksikol. 30:639-644(1979).
28. Brooks, L.J.; Neale, J.M.; Pieroni, D.R.: Acute Myocardiopathy Following Tripathway Exposure to Metylenedianiline. JAMA 242:1527-1528(1979).
29. Emmett, E.A.: Allergic Contact Dermatitis in Polyurethane Plastic Moulders. J. Occup. Med. 18:802-804(1976).
30. Melli, M.C.; Giorgini, S.; Sertoli, A.: Occupational Dermatitis in a Beekeeper. Contact Dermatitis 9:427-428(1983).
31. Le Vine, M.J.: Occupational Photosensitivity to Diaminodiphenylmethane. Contact Dermatitis 9:488-490(1983).
32. National Institute for Occupational Safety and Health: Hazard Evaluation and Technical Assistance Report 82-146-1388, Boeing Vertol Company, Philadelphia, PA. NTIS Pub. No. PB-85-179-323, National Technical Information Service, Springfield, VA(1983).