

염화비닐 노출 근로자에 대한
노출평가 방법에 관한 연구

지도 조 영 봉 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2000년 6월 일

연세대학교 보건대학원

산업보건학과

장 정 환

감사의 글

저에게 산업보건의 길을 가르쳐주시고 학문적 지식과 더불어 배우는 사람의 자세를 깨우치시며 항상 조연을 아끼지 않으신 조영봉 교수님, 사회에 첫발을 딛는 저에게 학문 뿐 아니라 현장의 지식을 몸소 느끼게 해주신 이용호 교수님, 2년간의 연구소 생활 동안 지식, 학문과 더불어 사람됨을 알게 하시고, 사랑으로 보살피주신 노재훈 교수님께, 진심으로 감사드립니다.

연구소 생활에 어려움이 없도록 이끌어 주시고, 힘이 되어 주신 원종욱 교수님, 힘든 실험실 과정에서 중심이 되시고, 모든 일에 본을 보이신 김치년 선생님, 언제나 친형처럼 대해 주시던 송재석 선생님께도 감사의 마음을 전합니다.

인천에서 힘든 중에도 도움을 아끼지 않은 산업보건센터 여러분 특히, 분석실에 이상희, 황유숙 선생님 고맙습니다.

직장생활 중에도 학업을 끝까지 마칠 수 있도록 도움과 격려를 주신 임미혜 팀장님, 송재록 과장님, 고수연 대리님, 그리고 논문에 도움을 준 황 철에게도 감사를 전합니다.

같이 동고 동낙 하며 서로 의지하고 즐거움이 되 준 현수형, 장규엽, 임남구, 정재훈, 윤준중, 그 외에 여러 연구소 식구들에게도 고마움을 전합니다. 특히, 실험실에서 고생한 영식이, 선영이에게 고마움을 전합니다

2년 반의 대학원. 생활을 함께하며 서로 도움을 준 동기여러분과 멀리서 힘이 되 준 홍순선배, 준호, 미령, 신영에게도 감사를 드립니다.

타지에 유학을 보내고, 마음고생 많으셨을 아버지, 어머니, 그리고 형님과 힘든 중에도 내 마음을 이해해주고 정신적 도움이 되어준 사랑하는 아내 향숙과 친구 향업 에게도 고마움을 전합니다.

2000년 6월

장 정 환 올림

차 례

국문요약	i
I. 서론	1
II. 연구 방법	7
1. 연구 대상	7
2. 염화비닐 포집 및 분석	7
3. 요중 TdGA 분석	10
4. 통계 검정	12
III. 연구 결과	13
1. 공기 중 VCM분석	13
2. 소변 중 TdGA 분석	16
3. NIOSH와 OSHA방법을 이용한 공기 중 염화비닐농도	20
4. 공기 중 염화비닐 농도에 따른 소변 중 TdGA 배설량	21
IV. 고찰	27
V. 결론	34
참 고 문 헌	36
영문 초록	44

표 차 례

Table 1. GC-FID conditions for vinyl chloride determination	9
Table 2. GC-MSD conditions for vinyl chloride determination	10
Table 3. GC-FID conditions for methylated thiodiglycolic acid determination	11
Table 4. GC-MSD conditions for methylated thiodiglycolic acid determination	12
Table 5. VCM concentration of NIOSH method and OSHA method	21
Table 6. Urinary concentration of thiodiglycolic acid according to VCM concentration	23
Table 7. Correlation of TdGA and VCM concentration with NIOSH method	25
Table 8. Correlation of TdGA and VCM concentration with OSHA method	26

그림 차례

Figure 1. Calibration curve of vinyl chloride	14
Figure 2. Total ion chromatogram of vinyl chloride	14
Figure 3. Mass spectra of vinyl chloride	15
Figure 4. Chromatogram of vinyl chloride by gas chromatography-flame ionization detector	15
Figure 5. Calibration curve of methylated thiodiglycolic acid	17
Figure 6. Chromatogram of methylated thiodiglycolic acid by gas chromatography-flame ionization detector	17
Figure 7. Total ion chromatogram of methylated thiodiglycolic acid . . .	19
Figure 8. Mass spectra of methylated thiodiglycolic acid	19

국 문 요 약

본 연구는 염화비닐노출에 대한 종합적인 평가를 수행하기 위해 국내의 염화비닐과 PVC 제조 공장의 근로자들을 대상으로 NIOSH와 OSHA에서 추천하고 있는 포집 방법으로 염화비닐 노출농도를 동시에 측정하여 두 방법간에 차이를 확인하고, 근로자의 염화비닐 개인 노출정도와 요중 TdGA 배설량 간의 정량적인 상관관계를 알아보고자 하였다.

공기 중 염화비닐 측정은 염화비닐과 폴리염화비닐 생산 공장의 근로자 11명을 대상으로 NIOSH와 OSHA에서 권고하는 시료흡착관을 근로자의 호흡기 영역에 동시에 부착시켜 개인시료포집을 하였다. 흡착관은 1시간마다 개인시료포집기의 유량을 보정하면서 교체하였다. 염화비닐은 GC-FID로 분석하였고, 소변 중 TdGA는 작업시작 전과 종료 후 소변을 채취하여 에틸아세테이트로 추출한 후 디아노메탄으로 유도체화 하여 GC-FID로 분석하였다.

작업환경을 측정한 결과 NIOSH 방법의 경우 염화비닐의 시간가중평균농도(TWA)가 $3.56 \pm 2.90\text{ppm}$ 이었고, OSHA방법의 경우는 $4.05 \pm 3.7\text{ppm}$ 이었다

작업시작 전에 채취한 소변에서의 TdGA의 농도는 $0.527 \pm 0.828\text{mg/g creatinine}$, 작업 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도는 $4.190 \pm 7.665\text{mg/g creatinine}$ 이었다.

또, 작업 시작 전과 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도의 차이는 $3.662 \pm 7.865\text{mg/g creatinine}$ 이었다.

NIOSH방법에서 8시간 TWA와 TdGA농도와의 상관계수는($r=0.666$)이었고,

6th-TWA와 TdGA배설량과 상관계수는($r=0.972$)이었다. 6th-TWA와 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관계수는($r=0.969$)이었다.

OSHA방법의 6th-TWA와 TdGA배설량과 비교한 결과 상관계수는 ($r=0.976$)로 가장 높았으며, 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관계수는($r=0.971$)이었다.

본 연구의 결과를 종합해보면 NIOSH와 OSHA에서 추천하고 있는 염화비닐 포집방법 간에는 통계학적으로 차이가 없었으며, 염화비닐에 노출 되기 전과 후의 요중 TdGA 배설량의 차이로서 평가하는 방법과 노출 후 의 TdGA 배설량 만으로 평가하는 방법간에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 크레아티닌을 보정하여 평가 할 때와 보정하지 않을 경우에도 차이가 없었다.

핵심되는 말 : 염화비닐, Thiodiglycolic acid, PVC

I. 서 론

폴리염화비닐 (polyvinyl chloride, PVC)의 주원료인 염화비닐은 끓는 점이 -13.37°C 이고 증기 밀도가 2.15인 무색의 가연성 기체로서 에테르와 비슷한 냄새가 나며 상온에서 기체 상태로 존재하기 때문에 고압의 액화 상태로 저장하거나 운반하며, 연소할 때는 염화수소 및 일산화탄소 같은 유독 가스와 증기를 발생하기도 한다. 또한 공기 중의 산소 및 강한 산화제와 반응하여 산화물을 형성하고 쉽게 중합반응을 이루는 특성이 있어 PVC 합성공장에서 염화비닐 수지류의 제조과정인 중합반응의 주원료로 사용하고 있다. PVC 수지 제조의 중합공정에서 염화비닐을 분산제, 반응 개시제 등과 함께 일정한 비율로 반응기에 물과 함께 투입한 후 일정한 온도, 압력 하에서 반응시켜 PVC를 생산하게 되는데 이 공정에서 근로자들이 염화비닐에 노출될 가능성이 높고, 증류와 건조공정에서도 열을 공급하여 염화비닐을 회수하거나 분말 상태의 PVC를 만드는 공정이므로 염화비닐에 노출될 수 있다. 또한 염화비닐 제조공정 중에서 옥시하이드로클로리네이션 공정은 에틸렌디클로라이드를 생성하고 열분해 하여 염화비닐을 생산하는데 열분해 시 염화비닐에 노출될 수 있다.

염화비닐, PVC 제조 공장들의 일반적인 작업장 환경에 대해서 살펴보면 이들 생산공정은 장치산업으로 대부분이 옥외에 설치되어 있어 근로자들은 생산현장에서 근무하기보다는 생산설비의 관리가 주된 업무이다. 따라서 염화비닐에 대한 노출은 일정 농도에의 연속적인 노출이 아니라 다양

한 범위의 농도에 노출되며 옥외 설비의 결합으로 누출되는 염화비닐의 대기 중 확산은 옥내에서 일반적으로 발생하는 것보다 빠르게 진행된다 (노재훈 등, 1997).

우리 나라의 경우, 노동부에서 염화비닐에 대한 시간가중평균 허용농도를 1ppm으로 규정하고 있으며 (노동부, 1991) 미국의 경우, 산업위생협회의 (American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH)에서 5ppm으로, 산업안전보건청 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA)에서 1ppm으로 정하고 있고, 영국의 경우, 건강유해물질관리위원회 (Control of Substances Hazardous to Health Regulation, COSHH)에서 7ppm으로 정하고 있다 (ACGIH, 1996; OSHA, 1990).

염화비닐은 인체에 매우 유해하며, 급성증상으로는 현기증, 구역질, 시력 감퇴, 청력 감퇴, 졸음이나 의식 불명이 있으며 피부 및 눈을 자극한다 (Danziger, 1960). 직업적으로 염화비닐에 노출되면 간의 혈관육종과 그 밖의 악성종양의 발생이 높고 지단골연화증 (acroosteolysis), 레이노드씨 증후군, 경피증 (scleroderma), 혈소판 감소증, 순환장애 및 간기능장애의 발생이 많아지고 고농도에서는 호흡기 자극 및 신경계 위축을 일으킬 수 있다 (Doll, 1988)

1974년에 염화비닐을 다루는 근로자에게서 간혈관육종이 발생하면서 염화비닐의 발암성이 큰 문제로 부각되었고 그 이후로 계속해서 낮은 농도의 작업환경에서 염화비닐의 발암성 여부에 관한 연구를 진행해 왔다 (Falk 등, 1974). 발암에 대한 여러 증거를 통하여 PVC를 취급하는 근로자에게서 암 발생률이 높다는 사실을 알 수 있었으며 이는 PVC 생산공장을

대상으로 한 여러 역학연구에서 밝혀진 바 있다. 이러한 역학적 연구에 바탕을 두고 그 이후 염화비닐의 체내 독성 기전을 확인하고 그 노출정도를 평가할 수 있는 방법을 마련하고자 동물이나 인간을 대상으로 실험연구를 시도해 왔다.

염화비닐 2.9 - 23.5ppm의 저농도에 6 시간 노출되면 0.21 - 1.11ppm이 호기로 배출되며 이 양은 총 흡입량의 3.60 - 4.73%로 매우 적은 양이다 (Krajewski 등, 1980). Watanabe 등 (1976)의 동물실험 연구에 따르면 10 ppm으로 6 시간 동안 노출이 되면 호기로 배출되는 양이 2% 이하이고 주로 소변으로 70% 이상이 배설된다. 그러나 1,000ppm에 노출되면 대사가 포화되어 호기로 12.3 % 이상이 배출되고 소변으로 56.3% 이하가 배설된다. 또한 5,000ppm의 고농도로 노출되면 호기로 50% 이상이 배출되고 소변으로 27% 그리고 대변과 호기중의 CO₂에서 소량이 발견되었다. 이러한 이유로 호기를 이용한 생물학적 모니터링의 연구 (Baretta 등, 1969; Conkle 등, 1975)는 고농도의 노출에서만 사용이 가능하여 큰 실효를 거두지 못했다. 근로자들이 염화비닐에 노출되는 농도가 점점 감소되어 1979년 이후부터는 소변을 이용한 생물학적 모니터링에 많은 관심을 가지게 되었다.

염화비닐의 요중 대사물질로 N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cysteine, Thiodiglycolic acid(이하 TdGA) 그리고 확인되지 않은 물질을 발견하였다 (Watanabe 등, 1976). 초기에는 염화비닐의 요중 대사물질을 S-carboxy-methyl cysteine으로 추정하여 생물학적 모니터링을 시도하였으나 이 물질이 TdGA의 전구체라는 사실이 확인되면서 그 이후로는 요중 TdGA의 검출량을 가지고 집중적으로 연구를 실시해 왔다 (Dramanski와

Trojanowska, 1981; Chen 등, 1983). 이들 TdGA에 관한 연구들 중 대부분의 동물실험은 50mg/m³ 이상의 고농도 염화비닐 노출에 대한 발암성과 대사물질에 관한 연구였으며 염화비닐 노출 근로자를 대상으로 한 연구 역시 5 - 7ppm 이상의 노출에 관한 연구가 주류를 이루었다.

요중 TdGA의 농도는 염화비닐에 1 - 7ppm으로 노출된 근로자들의 소변에서는 4mg/l 까지 검출되었고 대조군의 평균 농도는 0.5 - 0.7mg/l 이었다 (Muller 등, 1978). 선진국에서는 폴리염화비닐 제조공장 근로자들의 노출수준과 요중 TdGA의 상관성을 비교한 연구가 이미 1978년부터 실시되었으며, 그 결과 어느 정도는 양적 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다 (Muller 등, 1978; 1979a, 1979b). 그 후 이를 입증하려는 동물실험이 시작되었으며 1981년에는 고농도의 염화비닐 노출농도와 요중 TdGA 배설량 간에 양적 상관관계가 있음을 확인하였다 (Draminski와 Trojanowska, 1981).

그러나 우리 나라의 경우 세계적인 PVC 생산국가임에도 불구하고 불과 얼마 전까지 산업안전보건법상 작업환경측정대상을 옥내 작업장으로 한정시켰고, 지금은 옥외 작업장까지 확대되었음에도 아직까지 옥외에 있는 염화비닐 및 PVC 제조공장의 정확한 작업환경평가가 이루어지지 않고 있다. 또한 근로자들의 염화비닐에 대한 노출양상이 외부 기류에 의한 영향을 많이 받으므로 공기중 염화비닐 측정에 의한 개인 노출의 정확한 평가가 어렵다 (노재훈 등, 1997). 뿐만 아니라 우리 나라와 같이 사계절이 뚜렷한 지역에서는 기온의 변화가 커 계절에 따라 염화비닐에 대한 시료포집량의 정밀성이 떨어질 가능성이 높기 때문에 작업환경평가와 함께 반드시 생물학적 모니터링의 실시가 필요하다 (박윤정 등, 1998).

또한 기존의 연구와는 달리 외국에 비해 허용기준이 상대적으로 낮은 작업환경을 고려하여 저농도 염화비닐 노출에 따른 생물학적 모니터링 지표의 활용방안에 대한 연구가 필수적이다.

염화비닐에 대한 작업 환경 측정 시료의 포집과 분석에 관한 방법에는 일반적으로 미국산업안전보건연구원 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 공정시험법 'Method No 1007 (NIOSH, 1994)'과 미국산업안전보건청 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) 'Method No 75 (OSHA, 1984)'를 사용하고 있다. 염화비닐에 대한 시료흡착관 (sorbent sample tube)으로 NIOSH 1007 방법은 coconut shell charcoal tube를 OSHA 75 방법은 carbon molecular sieve로 채워진 고체흡착관을 사용하도록 권고하고 있다.

소변을 이용한 생물학적 모니터링은 염화비닐의 요중 대사물질인 TdGA를 분석하여 평가를 하였다. 요중 TdGA를 직접 분석하는 것은 시료의 안정성이나 감도에 문제가 발생하여 대부분이 TdGA를 유도체화하여 GC/FID나 GC/MSD로 분석하였다. 기존에 발표된 대부분의 TdGA 유도체화는 디아조메탄 (diazomethane)을 이용하여 메틸화 (methylation)하는 방법 (Brakenhoff 등, 1993; Chen 등, 1983; Lingg 등, 1979; Muller 등, 1978, 1979a, 1979b; Wormhoudt 등, 1997a, 1997b)과 N-trimethylsilyl diethylamine (TMSDEA)을 이용하여 TdGA를 사일리화 (silylation)하는 방법이였다 (Draminski와 Trojanowska, 1981; Payan 등, 1993; Pettit 등, 1984; Tarkowski 등, 1980). TdGA 분석은 선행연구에서 수행한 유기용매 추출시의 회수율 평가, 시료의 안정성 그리고 분석의 정밀성과 시료의 저장성 등에 대한 전처리 및 분석법의 기본적인 자료들을 토대로 하였다.

따라서 본 연구는 염화비닐노출에 대한 종합적인 평가를 수행하기 위해 국내의 염화비닐과 PVC 제조 공장의 근로자들을 대상으로 NIOSH 와 OSHA 에서 추천하고 있는 포집방법으로 염화비닐 노출농도를 동시에 측정하여 두 방법간에 차이를 확인하고, 근로자의 염화비닐 개인 노출정도와 요충 TdGA 배설량 간의 정량적인 상관관계를 알아보고자 한다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

연구 대상은 전라남도 지역에 있는 염화비닐 생산 공장의 제조 공정 근로자 11명으로 하였으며, 비번에서 근무로 넘어가는 첫날에 근무 시작 전 소변을 최초 채취하고, NIOSH와 OSHA에서 권고하는 시료흡착관을 근로자의 호흡기 영역의 같은 위치에 동시에 부착시키고, 한 시간간격으로 공기 중 농도를 측정하면서 시료흡착관 교체 때마다 개인시료포집기의 유량을 보정하고, 작업종료 전과 후에 소변을 받았다.

2. 염화비닐 포집 및 분석

개인 시료 포집기를 이용하여 작업 환경 중 근로자의 염화비닐 노출 농도를 측정하였다. 시료 포집 및 분석은 미국 국립산업안전보건연구소 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 Method No.1007과 산업안전보건청 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA)에서 추천하는 공정시험법 Method No.75에 준하여 실시하였다 (NIOSH, 1994).

NIOSH 1007 방법의 작업환경 중 염화비닐 시료 채취는 시료 흡착관 (sorbent sample tube)으로 외경 6mm, 내경 4mm, 길이70 mm, 20/40mesh의 50/100mg activated coconut shell charcoal을 이용하여 유량 0.05 l/min으로

로 포집 공기량을 최소 0.7 l 에서 최대 5 l 까지 포집 하였고 1회 포집 시간을 60분으로 하여 6회 포집 하였다. 시료 채취 후 즉시 밀봉, 차광하여 실험실로 운반하고 분석 전까지 냉동 보관하였다.

염화비닐을 분석하기 위하여 가스 크로마토그래피 (gas chromatography, GC)를 이용하고 분리관은 ultra-2 capillary column을 이용하였다. 검출기는 불꽃 이온화 검출기 (flame ionization detector, FID)를 이용하여 분석하였다 (Table 1).

각 활성탄관은 NIOSH에서 제시한 탈착용매를 사용하여 탈착한 후 분석하였다. 염화비닐을 탈착하기 위하여 활성탄관의 앞층과 뒤층을 2 ml 유리병에 각각 담고 이황화탄소 1ml를 첨가하여 실온에서 30분간 방치한 후 GC-FID로 즉시 분석하였다.

고무풍선에 염화비닐 가스 (순도>99.5% Fluka, USA)를 채우고 가스 타이트 주사기 1ml로 채취한 염화비닐을 이황화탄소 10ml에 녹여 표준용액을 제조하였다. 표준 용액은 표준 원액을 이황화탄소를 사용하여 5개 농도 (2.556, 5.112, 25.56, 51.12, 255.6 μ g/ml)로 희석하고 분석 당일마다 제조 후 사용하였다. 또한 검출된 염화비닐을 확인하기 위하여 GC, 질량분석기 (mass selective detector, MSD)를 이용하여 분석하였다(Table 2).

OSHA 75 방법은 외경 6mm, 내경 4mm, 길이 70mm, 60/80mesh의 65/130mg Carbosieve S-III (carbon molecular sieve)로 채워진 고체흡착관을 이용하여 유량 0.05 lpm으로 3 l 를 포집한다. 적정 시간 동안 포집이 끝나면 플라스틱 마개로 시료의 앞과 뒤를 막는다.

Carbon molecular sieve의 앞, 뒤층을 분리하여 각각 빈 vial에 담고 anhydrous magnesium sulfate (MgSO₄) 150 mg을 첨가하여 이황화탄소와

디메틸포름아미드 (dimethylformamide, DMF)를 99:1로 혼합한 용액 1ml로 30분 동안 탈 착하고 여러번 흔들어 준후 GC-FID로 분석한다.

각 활성탄관에 따라 NIOSH와 OSHA에서 제시한 탈착용매를 사용하여 탈착한 후 분석하였다. 염화비닐을 탈착하기 위하여 활성탄관의 앞, 뒤층 그리고 직렬로 연결한 활성탄관의 앞층과 뒤층을 2ml 유리병에 각각 담아 NIOSH 방법은 이황화탄소를, OSHA 방법은 무수황산 마그네슘 150mg을 첨가한 후 이황화탄소와 디메틸포름아미드를 99:1로 혼합한 용액 1ml를 첨가하여 실온에서 30분간 방치한 후 GC-FID로 분석한다. 표준용액은 표준 원액을 이황화탄소, 이황화탄소와 디메틸포름아미드를 99:1로 혼합한 용액으로 일정 농도 5개의 종류로 희석하여 냉동 보관하였고 분석 당일마다 제조후 사용하였다.

Table 1. GC-FID conditions for vinyl chloride determination

Descriptions	Conditions
Instrument	HP 5890 series II
Detector	Flame ionization detector
Column	Ultra-2 capillary column (25 m×0.2 mm×0.33 μm)
Temperature	Injection port 220 °C Detector 200 °C Column oven 60 °C
Carrier gas	N ₂ , 1.1 ml/min
Make-up gas flow rate	25 ml/min
Injection volume	2 μl
Split ratio	11.54:1

Table 2. GC-MSD conditions for vinyl chloride determination

Descriptions	Conditions
Instrument	HP 5890 series II-HP 5972
Detector	HP 5972 mass selective detector
Column	Ultra-2 capillary column (25 m×0.2 mm×0.33 μm)
Temperature	Injection port 200 °C Detector 300 °C Column oven 40 °C
Carrier gas	He , 1.1 ml/min
Ionization	Electron impact ionization
Injection volume	2 μl
Split ratio	8.9:1

3. 요중 TdGA 분석

근로자의 요는 작업 시작과 작업 종료시에 500ml 폴리에틸렌 병에 채취하여 냉동 상태로 운반한 후 분석 전까지 냉동시켜 보관하였다.

요 시료 분석을 위한 전처리 방법은 채취한 요 시료 5 ml에 진한 황산 5방울, 염화나트륨 1.5g, 100mg/l 농도의 프탈산 2.5ml를 가한 후 잘 섞이게 하였다. 시료를 10ml 에틸아세테이트 (99% TEDIA, USA)로 반복해서 세번 추출한 후 수분을 포함하지 않도록 상층액중 9ml씩만 취하여 50ml 비이커에 담았다. 유기용매에 추출된 TdGA 시료를 30°C의 음압 건조기에서 완전히 건조시킨 후 잔여물에 메탄올 1ml를 첨가하였다. 15 분후 1ml의 디아조메탄과 500mg의 양이온 교환수지를 가하여 반응을 시킨다. 15분후 시료가 안정된 후에 GC/FID로 분리 정량하고 GC/MSD로 메틸화 반응을 확인

하였다.(Table 3,4)

TdGA와 프탈산 (Junsei, Japan) 피크 높이 간의 비로 내부 표준 검량식을 구하고 농도를 계산하였다 (Draminski와 Trojanowska, 1981). 표준 용액은 TdGA 표준 물질 (99% SIGMA, USA) 0.01g을 소변 100 ml에 녹여 5가지 농도 (2, 4, 8, 12, 24, 48 μ g/ml)로 희석하였으며 시료 전처리 과정과 동일하게 한 후 분석하였다. 모든 요 시료는 크레아티닌 보정을 실시하였다.

Table 3. GC-FID conditions for methylated thiodiglycolic acid determination

Descriptions	Conditions
Instrument	HP 6890 series plus
Detector	Flame ionization detector
Column	HP-1 capillary column (50 m \times 0.2 mm \times 0.33 μ m)
Temperature	Injection port 250 $^{\circ}$ C
	Detector 280 $^{\circ}$ C
	Column oven 120 $^{\circ}$ C for 10 min
	10 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 200 $^{\circ}$ C for 1 min 40 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 280 $^{\circ}$ C for 5 min
Carrier gas	N ₂ , 1.0 ml/min
Make-up gas flow rate	45 ml/min
Injection volume	1 μ l
Split ratio	5 : 1

Table 4. GC-MSD conditions for methylated thiodiglycolic acid determination

Descriptions	Conditions
Instrument	HP 5890 series II-HP 5972
Detector	HP 5972 mass selective detector
Column	HP-1 capillary column (50 m×0.2 mm×0.33 μm)
Temperature	Injection port 250 °C Detector 280 °C Column oven 120 °C for 10 min 10 °C/min → 200 °C for 1 min 40 °C/min → 280 °C for 5 min
Carrier gas	He , 1.0 ml/min
Ionization	Electron impact ionization
Mass range	50 m/z - 200 m/z
Injection volume	2 μl
Split ratio	6.9:1

4. 통계 검정

공시중 염화비닐 포집에 사용한 두 가지 NIOSH 방법과 OSHA 방법간의 포집농도에 차이를 확인하기 위해 t-test를 실시하고, 근로자 염화비닐 개인 노출 정도와 요중 TdGA 배설 간의 상관성 확인을 위하여 상관분석을 실시하였고, 작업전과 종료 시 채취한 요중 TdGA 배설량 간의 차이를 확인하기 위해 t-test를 실시하였다.

III. 연구 결과

1. 공기 중 염화비닐 분석

각 공정에서 11명의 근로자를 대상으로 1인당 6회에 걸쳐 NIOSH와 OSHA에서 제시한 방법으로 동시에 작업장 공기시료를 포집하여 GC/FID로 분석하였다.

Table 1의 조건으로 염화비닐을 분석한 결과 머무름 시간(retention time)은 1.233 분이었고(Figure 4), 다섯 가지의 표준시료 ($2.55\mu\text{g}/\text{ml}$, $5.112\mu\text{g}/\text{ml}$, $25.56\mu\text{g}/\text{ml}$, $51.12\mu\text{g}/\text{ml}$, $255.6\mu\text{g}/\text{ml}$)를 분석하여 표준 검량식을 구하였다(Figure 1). 또한 염화비닐표준시료를 GC-MSD로 분석하여 total ion chromatography (TIC) 상에서 머무름 시간은 1.28분으로 GC/FID의 머무름 시간 (1.233 분)과 비슷하였고(Figure 2), mass spectra에서도 M^+ 62를 검출하여 물질을 확인하였다(Table2) (Figure 3). GC/FID를 이용하였을 때 염화비닐의 검출한계(limit of detection, LOD)를 NIOSH(1995)에서 제시한 방법으로 산출한 결과 가장 낮은 표준시료의 농도인 $2.55\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다.

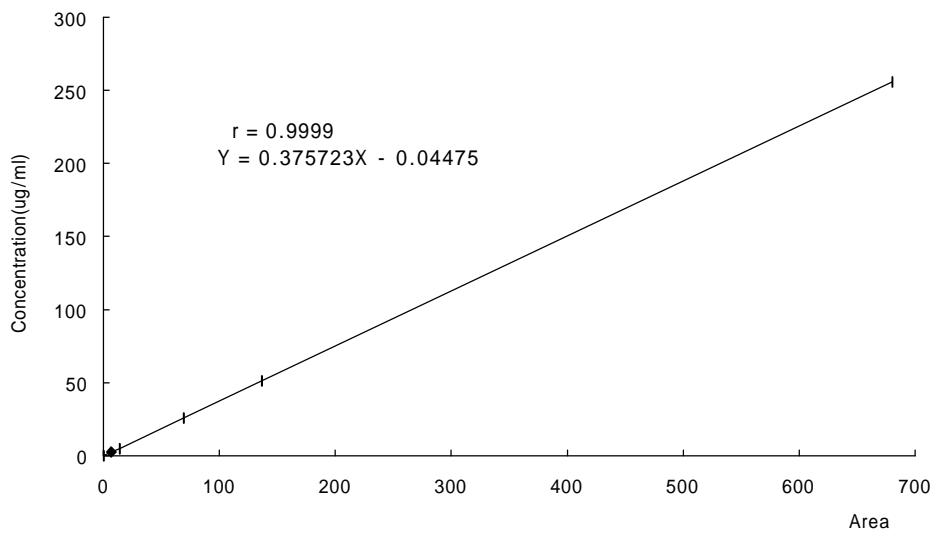


Figure 1. Calibration curve of vinyl chloride

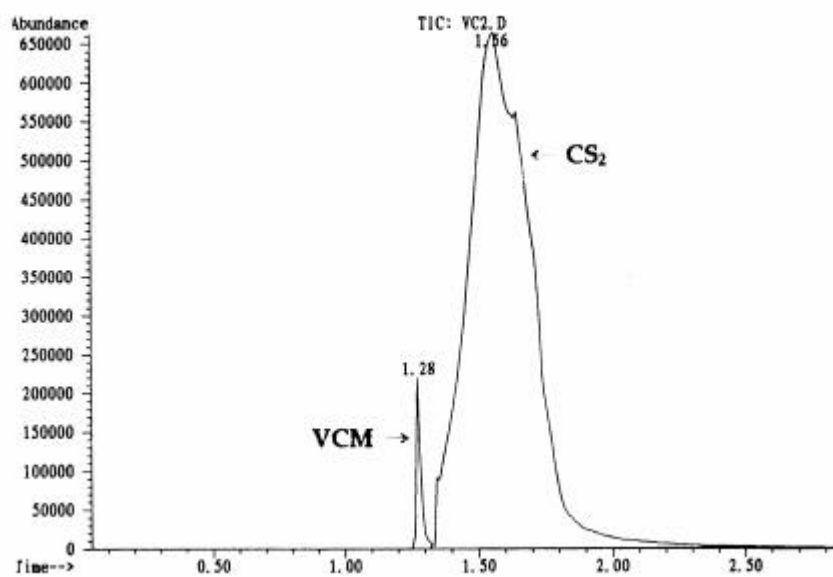


Figure 2. Total ion chromatogram of vinyl chloride

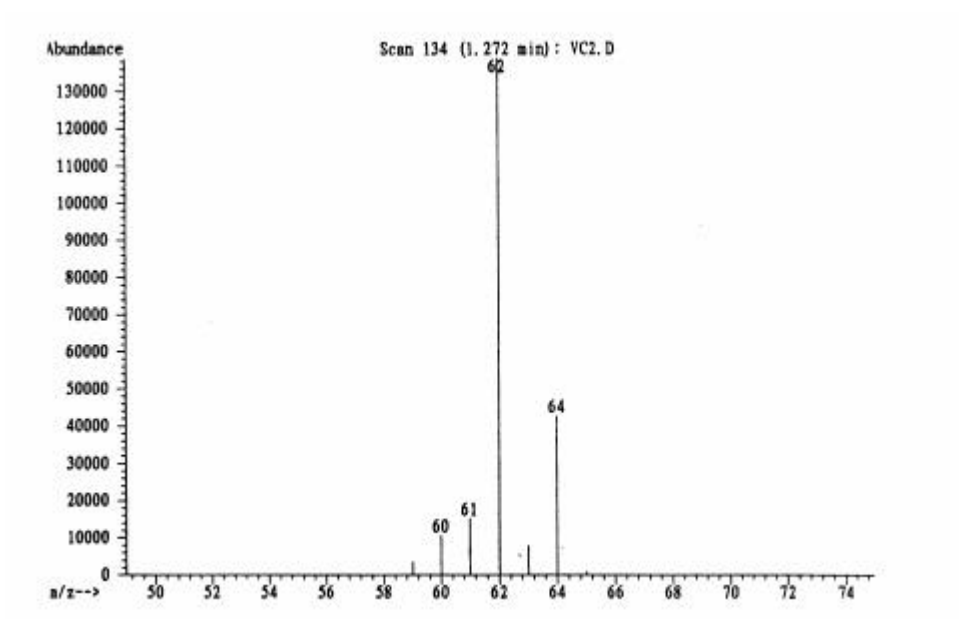


Figure 3. Mass spectra of vinyl chloride

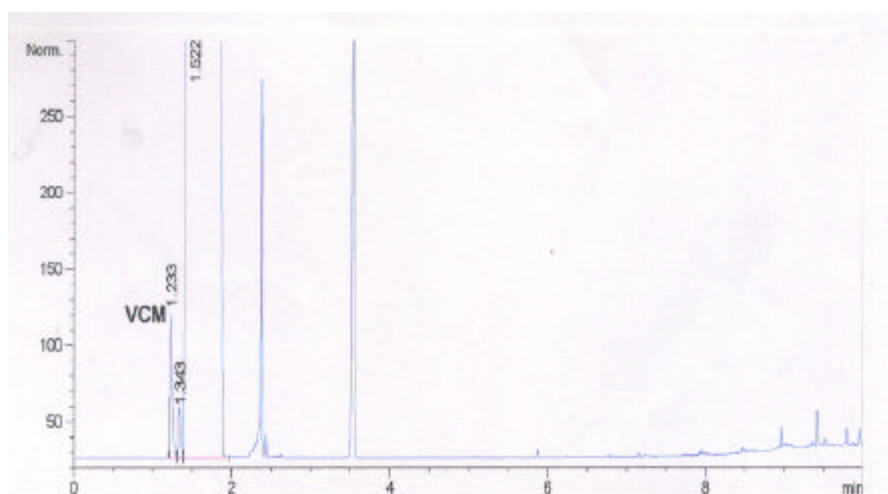


Figure 4. Chromatogram of vinyl chloride by gas chromatography-frame ionization detector

2. 소변 중 TdGA 분석

가. GC/FID를 이용한 TdGA분석

염화비닐의 요중 대사물질인 TdGA는 에틸아세테이트를 이용하여 추출한 후에 디아조메탄을 이용하여 유도체화하고 GC/FID로 분석을 하였다. 분석의 정밀성을 높이기 위하여 내부 표준물질로 o-phthalic acid를 사용하였다 (Table 3)(Figure 6).

요중 TdGA를 GC/FID로 분석한 결과 메틸화된 TdGA의 머무름 시간 (retention time)은 12.486분이었으며 내부 표준물질인 메틸화된 프탈산의 머무름 시간은 16.812분이었다 (Figure 6). TdGA 표준물질을 $2\mu\text{g}/\text{ml}$, $4\mu\text{g}/\text{ml}$, $8\mu\text{g}/\text{ml}$, $12\mu\text{g}/\text{ml}$, $24\mu\text{g}/\text{ml}$, $48\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 선정하여 시료와 같은 방법으로 에틸아세테이트로 추출한 후 TdGA와 내부 표준물질로 사용한 프탈산 간의 피크 면적의 비로 내부 표준검량식을 구하였다(Figure 5).

디아조메탄을 이용한 메틸화 반응의 검출한계는 가장 낮은 표준용액의 시료량 $5.00\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

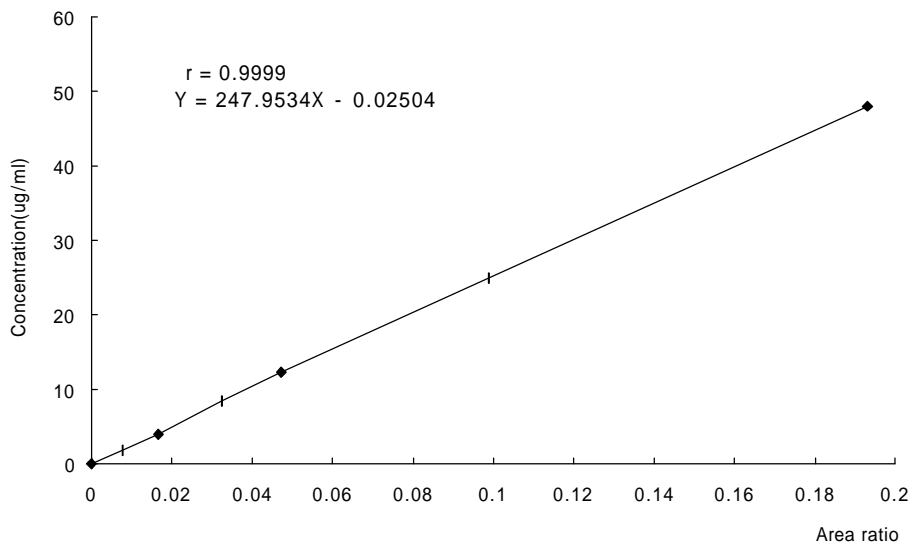


Figure 5. Calibration curve of methylated thiodiglycolic acid

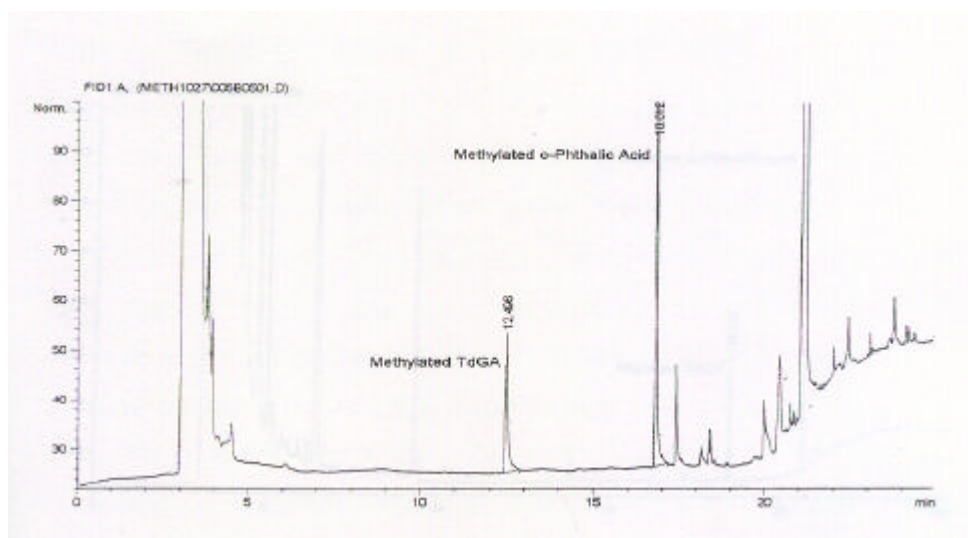


Figure 6. Chromatogram of methylated thiodiglycolic acid by gas chromatography-flame ionization detector

나. GC-MSD를 이용한 TdGA분석

디아조메탄을 이용한 메틸화 반응을 확인하기 위하여 유도체화의 반응 시료를 GC/MSD로 분석하였다 (Table 4). GC/MSD의 분리 조건은 GC/FID 분석의 컬럼온도와 동일하게 설정하여 GC/FID 분석의 머무름 시간과 GC/MSD 분석의 머무름 시간을 비교 평가하였다. 메틸화된 TdGA의 total ion chromatogram (TIC) 상에서 머무름 시간은 12.10 분으로 GC/FID의 머무름 시간 (12.498 분)과 비슷하였고 (Figure 3) mass spectra 에서도 메틸화된 TdGA의 base peak 146과 M^+ 178을 검출하여 메틸화 반응을 확인하였다 (Figure 7,8).

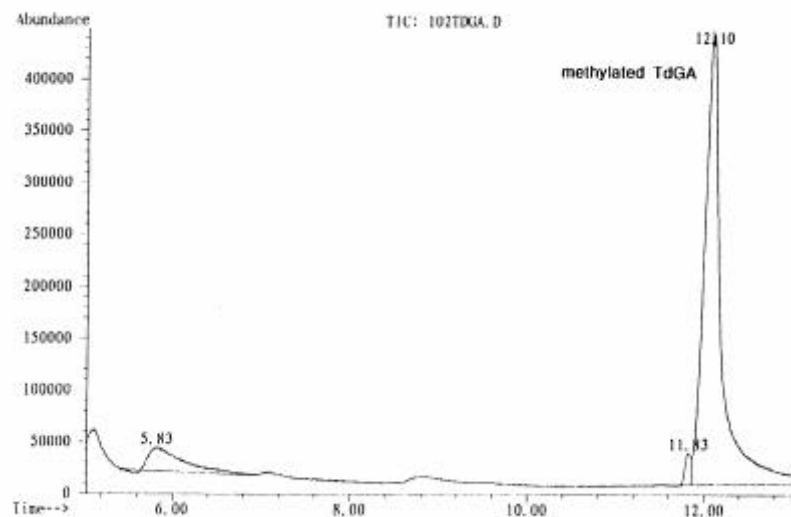


Figure 7. Total ion chromatogram of methylated thiodiglycolic acid

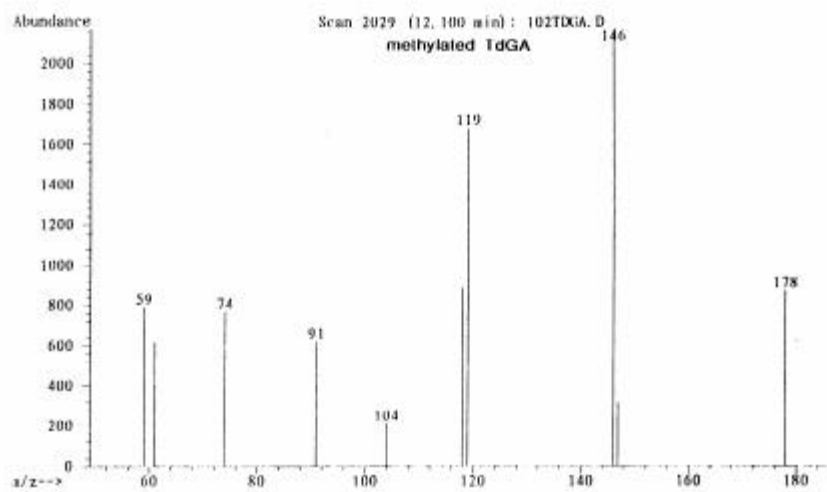


Figure 8. Mass spectra of methylated thiodiglycolic acid

3. NIOSH 와 OSHA방법을 이용한 공기 중 염화비닐농도

NIOSH와 OSHA에서 권고하는 시료흡착관을 근로자의 호흡기 영역의 같은 위치에 동시에 부착시키고, 분당 0.05 ℓ의 유량으로 한 시간마다 총 3 ℓ씩 한 사람 당 총 6회에 걸쳐 공기 중 농도를 측정하였고, 매 흡착관 교체 시마다 유량을 보정하였으며, 8시간 시간가중평균농도(time weighted average, 이하 8h-TWA)로 계산하였다.

NIOSH 방법으로 작업환경을 측정한 결과 염화비닐의 8시간 시간가중 평균농도(8h-TWA)가 0.113 - 8.661ppm의 범위였고, 평균은 3.562 ± 2.898 ppm이었다.

OSHA방법의 경우 8h-TWA는 0.092 - 10.904ppm의 범위였고, 평균은 4.051 ± 3.700 ppm이었다(Table 5).

한시간 동안의 염화비닐 최고의 농도는 NIOSH방법에서 42.596ppm, OSHA방법에서 49.380ppm이었다

두 방법간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.116$).

Table 5. VCM concentrations by NIOSH method and OSHA method.

Sample ID	Method	TWA						8h-TWA	Mean \pm SD
		1th	2nd	3rd	4th	5th	6th		
A	NIOSH	6.408	1.625	13.528	1.245	17.749	5.759	8.036	7.731 \pm 6.615
	OSHA	11.149	1.418	18.043	0.182	26.527	5.914	10.904	10.539 \pm 10.239
B	NIOSH	3.892	0.101	0.062	1.404	10.887	1.616	3.321	2.994 \pm 4.111
	OSHA	3.349	1.985	0.602	1.778	9.066	0.090	3.008	2.812 \pm 3.269
C	NIOSH	4.163	4.082	0.946	2.091	1.994	4.697	2.963	2.995 \pm 1.514
	OSHA	4.470	4.721	2.727	2.142	1.452	4.766	3.346	3.380 \pm 1.455
D	NIOSH	5.709	3.288	3.212	2.659	1.967	4.914	3.607	3.625 \pm 1.412
	OSHA	5.883	2.565	3.472	2.455	2.367	5.162	3.643	3.651 \pm 1.520
E	NIOSH	1.396	0.716	0.611	0.145	1.592	2.433	1.067	1.149 \pm 0.823
	OSHA	2.322	1.021	0.399	0.045	1.036	1.487	0.980	1.052 \pm 0.805
F	NIOSH	2.462	2.226	0.089	0.612	2.286	42.596	8.661	8.378 \pm 16.792
	OSHA	0.188	2.363	0.050	0.682	4.306	49.380	9.824	9.495 \pm 19.607
G	NIOSH	0.155	0.048	0.170	0.053	0.132	0.122	0.113	0.113 \pm 0.052
	OSHA	0.139	0.121	0.096	0.026	0.074	0.107	0.092	0.094 \pm 0.040
H	NIOSH	0.212	0.000	0.229	0.463	3.680	19.887	4.077	4.079 \pm 7.868
	OSHA	2.396	0.156	0.190	0.529	5.125	21.299	4.950	4.949 \pm 8.234
I	NIOSH	0.343	0.100	0.150	0.503	0.681	0.435	0.373	0.369 \pm 0.219
	OSHA	0.374	0.131	0.173	1.269	0.115	0.080	0.348	0.357 \pm 0.459
J	NIOSH	2.957	1.241	0.200	0.523	0.348	2.996	1.362	1.372 \pm 1.282
	OSHA	2.364	1.545	0.491	0.311	0.256	1.104	0.997	1.012 \pm 0.831
K	NIOSH	0.652	1.574	2.469	10.500	13.104	5.241	5.604	5.590 \pm 5.117
	OSHA	0.374	1.236	3.686	11.230	15.795	6.357	6.474	6.446 \pm 6.032

A - K, Sample ID; TWA, Time weighted average;

4. 공기 중 염화비닐농도에 따른 요중 TdGA배설량

근로자의 소변은 비번에서 근무로 돌아오는 작업자를 대상으로 작업 시작전과 작업 종료 시에 500ml 폴리에틸렌 병에 채취하여 냉동 상태로 운반한 후 분석 전까지 냉동시켜 보관하였다.

공기 중 염화비닐의 8hr-TWA 따른 소변 중 TdGA 배설량에 대한 평가(Table 6)는 TdGA가 정상인의 소변에서도 배설되는 것을 감안하여 염화비닐 노출전의 배설량과 노출 후의 배설량의 차이와 비교하고, 염화비닐의 반감기가 짧은 것을 고려하여 작업종료 시 소변을 채취하기 직전의 6번째 공기 중 염화비닐의 농도(이하 6th-TWA)와 TdGA 배설량과의 관계도 비교하였다.

크레아티닌의 보정의 타당성을 검증하기 위해 크레아티닌을 보정하기 전과 후로 나누어 TdGA의 농도를 계산하고, 염화비닐과의 상관관계를 분석하였다.

염화비닐에 노출되기 전인 작업시작 전에 채취한 소변에서의 TdGA의 농도는 $0.527 \pm 0.828 \text{mg/g creatinine}$ 이었고, 크레아티닌을 보정하지 않았을 경우에는 $0.583 \pm 0.802 \text{mg/l}$ 였다.

작업 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도는 $4.190 \pm 7.665 \text{mg/g creatinine}$ 이 었고, 크레아티닌을 보정하지 않았을 경우에는 $4.015 \pm 9.072 \text{mg/l}$ 였다.

또, 작업 시작전 과 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도의 차이는 $3.662 \pm 7.865 \text{mg/g creatinine}$ 이었고, 크레아티닌을 보정하지 않았을 경우에는 $3.432 \pm 9.231 \text{mg/l}$ 였다.

Table 6. Urinary concentration of thiodiglycolic acid according to VCM concentration

ID	VCM Concentration (ppm)				TdGA Concentration (ug/g creatinine)		TdGA Concentration (mg/l)	
	NIOSH 6th- TWA	NIOSH 8hr- TWA	OSHA 6th- TWA	OSHA 8hr- TWA	Es	Es-Bs	Es	Es-Bs
A	5.759	8.036	5.914	10.904	3.655	2.202	3.088	1.526
B	1.616	3.321	0.090	3.008	1.524	1.524	0.611	0.611
C	4.697	2.963	4.766	3.346	1.147	0.525	2.224	0.510
D	4.914	3.607	5.162	3.634	2.006	-0.635	2.443	0.349
E	2.433	1.067	1.487	0.980	0	0	0	0
F	42.596	8.661	49.380	9.824	26.566	26.566	31.215	31.215
G	0.122	0.113	0.107	0.092	0.633	0.243	0.305	0.061
H	19.887	4.077	21.299	4.950	6.978	6.978	0.970	0.970
I	0.435	0.373	0.080	0.348	1.617	1.617	1.599	1.599
J	2.226	1.362	1.104	0.997	0.719	0.212	0.570	0.064
K	5.241	5.604	6.357	6.474	1.240	1.054	1.137	0.848
Mean	3.490	3.980	3.562	4.051	4.190	3.662	4.015	3.432
SD	6.393	7.664	2.898	3.700	7.665	7.865	9.072	9.231

VCM, Vinyl chloride monomer; TdGA, Thiodiglycolic acid; TWA, Time weight average; Es, Thiodiglycolic acid concentration at end of shift; Bs, Thiodiglycolic acid concentration at before shift

각각의 변수에 대하여 NIOSH방법과 OSHA방법으로 나누어 상관분석을 실시하였다(Table 7,8).

NIOSH방법에서 염화비닐의 8hr-TWA와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성은($r=0.666$)이 었고, 크레아티닌을 보정한 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성은($r=0.631$)이었다.

또한 염화비닐의 8hr-TWA와 크레아티닌을 보정 하지 않은 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성은($r=0.635$)이 었고, 크레아티닌을 보정하지 않은 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성은($r=0.607$)로서 작업 전 과 후

의 배설량 차이 보다 작업후의 배설량 만으로 비교하는 것이 상관성이 다소 좋았으며, 크레아티닌을 보정하는 경우가 다소 상관성이 좋았다.

염화비닐은 4시간 이내에 절반이 대사체 형태로 배출되므로 노출 후 소변을 채취하기 바로 전인 작업종료 직전의 염화비닐의 농도와 관계가 깊을 것으로 가정하여 마지막 6번째 시간대에 염화비닐의 농도(6th-TWA)와 TdGA배설량과의 상관성을 평가하였다. 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성은($r=0.972$)로 가장 높았으며, 크레아티닌을 보정한 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성은($r=0.969$)이었다. 또한 6th-TWA와 크레아티닌을 보정 하지 않은 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성은($r=0.905$)이 었고, 크레아티닌을 보정하지 않은 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성은($r=0.909$)로서 작업 전 과 후의 배설량 차이로 비교하는 것과 작업후의 배설량 만으로 비교하는 것은 상관성이 거의 비슷하였으며, 크레아티닌을 보정하는 경우가 다소 상관성이 좋았다.

Table 7. Correlation of TdGA and VCM concentration with NIOSH method

	VCM 6th-TWA	VCM 8hr-TWA	ES (mg/g creatinine)	ES-BS (mg/g creatinine)	ES(mg/l)	ES-BS (mg/l)
VCM 6th-TWA	1.000					
VCM 8hr-TWA	0.675*	1.000				
ES (mg/g creatinine)	0.972**	0.666*	1.000			
ES-BS (mg/g creatinine)	0.969**	0.631*	0.995**	1.000		
ES(mg/l)	0.905**	0.635*	0.971**	0.961**	1.000	
ES-BS(mg/l)	0.909**	0.607*	0.974**	0.972**	0.996**	1.000

VCM, Vinyl chloride monomer; TdGA, Thiodiglycolic acid; TWA, Time weight average; Es, Thiodiglycolic acid concentration at end of shift; Bs, Thiodiglycolic acid concentration at before shift; **, p<0.01; *, p<0.05

OSHA방법의 경우도 6th-TWA와 TdGA배설량과 비교한 결과 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성(r=0.976)로 가장 높았으며, 크레아티닌을 보정한 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성(r=0.971)로 두 번 째였다. NIOSH와 OSHA방법 모두 6th-TWA와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 가장 높았으며, 다음으로 크레아티닌을 보정한 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이가 높았다.

Table 8. Correlation of TdGA and VCM concentration with OSHA method

	VCM 6th-TWA	VCM 8hr-TWA	ES (mg/g creatinine)	ES-BS (mg/g creatinine)	ES(mg/l)	ES-BS (mg/l)
VCM 6th-TWA	1.000					
VCM 8hr-TWA	0.632**	1.000				
ES (mg/g creatinine)	0.976**	0.613*	1.000			
ES-BS (mg/g creatinine)	0.971**	0.577	0.995**	1.000		
ES(mg/l)	0.915**	0.575	0.971**	0.961**	1.000	
ES-BS(mg/l)	0.917**	0.545	0.974**	0.972**	0.996**	1.000

VCM, Vinyl chloride monomer; TdGA, Thiodiglycolic acid; TWA, Time weight average; Es, Thiodiglycolic acid concentration at end of shift; Bs, Thiodiglycolic acid concentration at before shift; **, p<0.01; *, p<0.05

IV. 고찰

PVC는 오늘날 식품 용기에서 전자 부품에 이르기까지 거의 모든 생활 도구의 재료로서 광범위하게 사용되고 있다. 이 PVC는 염화비닐의 중합 반응에 의하여 만들어지는 것인데 염화비닐은 급성 중독증상으로 중추신경을 억제 하며, 만성 중독증상으로는 수지의 지단골연화증, 간염, 간경화증, 문맥압 항진 뿐만 아니라 간의 혈관육종 (angiosarcoma), 폐암, 임파선암, 뇌암 등도 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 이유로 우리나라 노동부 뿐만 아니라 미국의 OSHA와 NIOSH에서도 염화비닐을 발암물질로 규정하고 있다.

염화비닐, PVC 제조 공장 근로자들의 염화비닐에 대한 노출형태는 일정 농도에의 연속적인 노출이 아니라 다양한 범위의 농도에 노출가 능하다. 비록 염화비닐 또는 PVC생산 공장의 시설들이 옥외에 설치되어 있더라도 중합반응기나 건조기, 증류장치에서 일반적으로 노출이 되며 특히 중합반응기의 맨홀 개폐와 배관 교체나 수리와 관련된 작업시에는 고농도에 노출될 수 있으므로 이에대한 작업환경평가가 필요하다.

본 연구에서는 작업환경 중 염화비닐 노출정도를 평가하기 위하여 현재 널리 사용하고 있는 NIOSH와 OSHA 두 가지 방법을 이용하여 개인시료 포집을 하였다. 포집방법에 따른 노출량을 공정하게 평가하기 위하여 유량 및 포집공기량은 OSHA방법에서 추천하고 있는 0.05lpm으로 3ℓ를 동일한 호흡영역에서 동시에 포집하였다. 일반적으로 활성탄관 시료포집시 문제가 되는 파과 (breakthrough)현상을 방지하기 위하여 활성탄관 2개를 직렬

로 연결하여 포집하였다. Saalwaechter 등 (1977)이 파과현상을 연구한 결과에서 시료 채취 시간, 유량, 시료의 농도, 온도, 압력, 습도, 활성탄관의 특성 등이 주된 요인이라 하였고, 또 Roh 등 (2000)의 연구에서는 NIOSH 방법의 경우 온도가 높을 경우 파과 현상이 잘 일어난다고 하였는데, 본 연구 겨울철에 이루어졌고, 두 가지 포집법을 동일조건하에서 동시에 포집 하였으므로 포집법간에 차이가 없었으며 파과현상도 나타나지 않았다.

작업환경측정결과 NIOSH방법의 경우 염화비닐의 8시간 시간가중평균농도는 3.562 ± 2.898 ppm이었으며 최고 8.661ppm이었다. OSHA방법의 경우 4.051 ± 3.700 ppm이었으며 최고 10.904ppm이었다. 노출농도 4ppm 이상에서는 두 방법간에 약간의 차이를 보였는데, OSHA방법에서 농도가 커질수록 NIOSH방법에 의한 평가보다 더 높아졌다. 그러나 측정방법에 따른 염화비닐 노출농도에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 하지만 실제로 작업환경측정을 할 때는 NIOSH방법이 흡착관이 2개가 소요되고, 개인시료채취기에 흡입저항이 많이 걸려 장비에 무리가 가거나 도중에 정지해 버릴 가능성이 크고, 시료분석시 4개의 층을 분석해야하기 때문에 분석시료량이 많아진다는 단점이 있다. OSHA방법의 경우는 흡착관이 매우 비싸서 비용이 많이 든다는 단점이 있으므로 측정자가 이러한 점을 고려하여 측정에 임해야 하겠다.

동물 실험에서 염화비닐은 주로 호흡기를 통해 체내조직에 흡수되고 혈액을 통해 체내 기관으로 운반되어 대사물질을 형성하며 주로 간장, 신장, 비장 등에서 대사체를 형성한다 (Lester 등, 1963; Veltman 등, 1975). 체내 염화비닐은 제1상 반응에서 산화작용을 통해 클로로에틸렌옥사이드와 클로로아세트알데하이드로 변하고 제2상 반응에서 간장 내의 글루타치온과 결

합하여 무독화반응을 거치는데 이 과정에서 TdGA가 형성된다 (Bolt 등, 1976). 흡입한 염화비닐의 일부는 그대로 호흡을 통해서 배출되지만 대부분은 대사산물의 형태로 소변을 통해 배출되는 것으로 알려져 있다. 또한 염화비닐의 인체내 작용에 대해서도 아직 확실하게 밝혀진 내용이 없으며 환취에 있어서 유입된 양의 69% 정도가 24시간 이내에 소변으로 배출되며 추가적으로 1.7%가 24-48시간에 걸쳐 배출되는 것으로 알려져 있다 (Bolt 등, 1976). 환취의 경우에 체내에 유입된 염화비닐의 1/2이 4시간 이내에 대사체의 형태로 배출된다는 보고가 있다 (Watanabe 등, 1976; Baselt, 1995).

또한 TdGA는 사업장에서 사용하는 기타 화학물질이나 약물 등의 대사물질로도 확인이되어 염화비닐만의 대사물질이 아니다라는 사실이 밝혀졌다. TdGA는 클로로아세트알데히드의 소변으로 배설되는 대사물질임이 확인되었고 (Norpoth 등, 1988), 이외에 아크릴로니트릴, 1,2-디클로로에탄, 클로로아세트알데히드 등의 대사물질로도 확인되었다 (Fennell 등, 1991; Payan 등, 1993; Loqueviel 등, 1997). 또한 Visarius 등 (1998)은 암치료 환자를 대상으로 한 연구에서 항암제로 사용하는 ifosfamide의 주요 대사물질로 TdGA를 확인하였다.

요중 TdGA를 직접 분석하는 것은 시료의 안정성이나 감도에 문제가 발생한다. 따라서 TdGA를 분자량이 크고 휘발성이 있는 물질로 유도체화시켜 GC/FID 또는 GC/FPD, GC/MSD로 분석을 하여야 한다. 기존에 발표된 TdGA의 유도체화 방법은 디아조메탄을 이용한 메틸화 반응 (Brakenhoff 등, 1993; Chen 등, 1983; Hofmann 등, 1991; Kedderis 등, 1993; Lingg 등, 1979; Muller 등, 1978, 1979a, 1979b; Payan 등, 1993;

Pettit 등, 1986; Tarkowski 등, 1980; Wormhoudt 등, 1997a; Wormhoudt 등, 1997b)과 TMSDEA를 이용한 사일리화 반응 (Draminski와 Trojanowska, 1981; Pettit 등, 1984; Tarkowski 등, 1980)이 대부분을 차지하고 있다. 기존에 발표된 메틸화의 유도체화 방법중 소변을 산성화하고 유기용매 추출없이 음압 건조시킨 후 건조물질을 유도체화하여 분석하는 과정이 있었다 (Chen 등, 1983; Muller 등, 1979a, 1979b). 본 연구에서는 액체-액체 추출법을 이용하였다. 요중 TdGA 추출에 사용된 유기용매는 에틸아세테이트 (Brakenhoff 등, 1993; Draminski와 Trojanowska, 1981; Hofmann 등, 1991; Tarkowski 등 1980; Wormhoudt 등 1997a; Wormhoudt 등, 1997b)가 가장 많았으며 에테르 (Payan 등, 1993)를 사용한 경우도 있었다. 요중 TdGA의 추출율을 높이기 위하여 염화나트륨을 첨가한 경우 (Draminski와 Trojanowska, 1981; Hofmann 등, 1991)가 있었다. 시료의 추출과정은 소변의 pH를 산성으로 하고 염화나트륨을 포화되게 첨가하여 에틸아세테이트로 여러 회 추출하는 것이 추출율을 높일 수 있는 방법이다. 본 연구의 유도체화 과정은 TMSDEA를 이용한 사일리화 반응보다는 수분의 영향이 적고 시료의 정밀성과 안정성이 좋은 디아조메탄을 이용한 메틸화 반응을 사용하였다.(홍주연 등, 1999)

유도체화 반응을 확인하기 위하여 본 연구에서 GC/MSD로 평가한 결과 메틸화된 TdGA의 경우 mass spectra에서 M^+ 178과 base peak 146이 나타나 Muller 등 (1979b)의 결과와 동일하게 나타났다.

요중 TdGA 배설은 정상인에게서도 볼 수 있는데 TdGA의 농도는 노출되지 않은 사람들에게서 평균 0.5-0.7mg/ℓ, 염화비닐 농도 1-7ppm에 노출된 근로자들에게서는 4mg/ℓ 범위였다 (Muller 등, 1978). 본 연구에서는

작업시작 전에 채취한 요중 TdGA 농도가 $0.527 \pm 0.828 \text{mg/g creatinine}$ 이었고, 크레아티닌을 보정하지 않았을 경우에는 $0.583 \pm 0.802 \text{mg/l}$ 이었다. Muller 등(1978)은 염화비닐에 노출된 근로자들의 요중 TdGA 배설에 관한 연구에서 0.4 - 7.0ppm의 염화비닐에 노출된 근로자들의 요중 TdGA 배설은 $0.3\text{-}4.0 \text{mg/l}$ 범위였고 노출농도와 TdGA 배설간에 좋은 상관관계가 있음을 확인하였다. 본 연구에서도 공기중 염화비닐 노출농도는 NIOSH방법의 경우 8시간 시간가중평균농도가 $3.562 \pm 2.898 \text{ppm}$, OSHA방법의 경우 $4.051 \pm 3.700 \text{ppm}$ 이었고(Table 5) 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 작업 종료 후 채취한 요중 TdGA의 농도는 $4.190 \pm 7.665 \text{mg/g creatinine}$, 크레아티닌을 보정하지 않았을 경우에는 $4.015 \pm 9.072 \text{mg/l}$ 로 유사한 결과를 얻었다. 크레아티닌보정 전과 후의 결과값 간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

또한, 작업 시작 전과 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도의 차이는 $3.662 \pm 7.865 \text{mg/g creatinine}$ 이었고, 크레아티닌을 보정하지 않았을 경우에는 $3.432 \pm 9.231 \text{mg/l}$ 였다. 크레아티닌보정 전과 후의 결과값 간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 크레아티닌 보정을 했을 경우가 상관성이 다소 높았다.

Muller 등(1978)은 요중 TdGA 배설의 특이적인 변동을 증명하기 위해서 주기적으로 저농도 염화비닐에 노출시킨 후 소변시료를 연속적으로 채취하여 분석할 것을 제시하였는데, 본 연구에서는 각각의 변수에 대하여 NIOSH방법 과 OSHA방법으로 나누어 상관분석을 실시하였다(Table 7,8).

NIOSH방법으로 측정한 염화비닐의 시간가중평균농도와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 높았다($r=0.666$). 또한 크레아

티닌보정을 하지 않은 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성도 높았다 ($r=0.635$).

OSHA방법으로 측정한 염화비닐의 시간가중평균농도와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 높았다($r=0.613$). 또한 크레아티닌보정을 하지 않은 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성도 높았다($r=0.575$). 상대적으로 NIOSH방법으로 측정한 염화비닐의 시간가중평균농도와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 가장 높았다 ($r=0.666$).

또한 염화비닐은 4시간 이내에 절반이 대사체 형태로 배출되므로 노출 후 소변을 채취하기 바로 전인 작업종료 직전의 염화비닐의 농도와 관계가 깊을 것으로 가정하여 마지막 시간대에 염화비닐의 농도(6th-TWA) 와 종료시 요중TdGA 배설량 간의 상관관계를 확인할 수 있었다.

NIOSH방법으로 6th-TWA와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 높았다($r=0.972$). 또한 크레아티닌보정을 하지 않은 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성도 높았다($r=0.905$).

OSHA방법으로 6th-TWA와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 높았다($r=0.976$). 또한 크레아티닌보정을 하지 않은 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성도 높았다($r=0.915$). 크레아티닌 보정 전과 후 모두 시간가중평균농도와 비교해서 높은 상관성을 나타내었다. 상대적으로 OSHA방법으로 측정한 마지막 측정시기 염화비닐의 노출농도와 크레아티닌을 보정한 작업종료 후 TdGA농도와의 상관성이 가장 높았다 ($r=0.976$).

따라서 염화비닐노출을 평가하기 위하여 소변을 채취하여 대사물질인

TdGA를 분석 할 경우, 옥외 작업장은 작업시간 중 노출되는 농도의 변이가 매우 크다. 그러므로 작업종료 시 소변만을 채취 하여서는 작업시간초기의 노출에 대해서는 평가하기 어렵기 때문에 지속적으로 소변을 채취 해야 만 한다.

Tarkowski (1984)는 5ppm이하의 염화비닐 노출시 요중 TdGA 배설에 있어 개인간의 변동으로 인하여 요중 TdGA 배설량을 생물학적 모니터링 방법으로 사용하기에는 부적합하다라고 제시를 하였는데 본 연구 결과에서도 염화비닐 노출농도 0.113-1.362ppm 범위에서는 TdGA 배설과 양의 차이가 거의 없었다. 뿐만 아니라 Muller 등(1978)은 0ppm, 0.01-2.5ppm, 2.5-5ppm에 노출된 세 군을 대상으로 한 연구에서 세 군의 TdGA 배설량의 차이는 있었으나 1.5ppm 이상의 노출에서부터 비노출군의 TdGA 배설량보다 증가하였으며, 즉 노출 수준이 높을수록 TdGA 배설도 증가함을 확인하였다. 본 연구 결과에서는 1.5ppm 이하의 노출 수준에서는 비노출군의 TdGA 배설량과 거의 차이가 없었다. 따라서 우리나라의 허용기준인 1ppm 이하에서는 생물학적 노출지표로서 적용이 어렵고, 미국산업위생협회 (American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH)의 5ppm 이상의 농도에 대해서 적용이 가능하다.

본 연구는 겨울철에 이루어졌으므로 향후에는 계절에 따른 평가가 이루어져야 하며, 생물학적 모니터링을 할 경우에는 작업시간 동안 지속적으로 소변을 채취하여 평가를 하는 연구가 수행되어야 할 것이다.

VI. 결 론

본 연구는 염화비닐노출에 대한 종합적인 평가를 수행하기 위해 국내의 염화비닐과 PVC 제조 공장의 근로자들을 대상으로 NIOSH 와 OSHA 에서 추천하고 있는 포집방법으로 염화비닐 노출농도를 동시에 측정하여 두 방법간에 차이를 확인하고, 근로자의 염화비닐 개인 노출정도와 요중 TdGA 배설량 간의 정량적인 상관관계를 알아보고자 하였다.

1. 작업환경측정결과 NIOSH방법의 경우 염화비닐의 8시간 시간가중평균 농도는 3.562 ± 2.898 ppm이었으며 최고 8.661ppm이었다. OSHA방법의 경우는 4.051 ± 3.700 ppm이고, 최고 농도는 10.904ppm이었다. 측정방법에 따른 염화비닐 노출농도에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

2. 작업시작 전에 채취한 소변에서의 TdGA의 농도는 0.527 ± 0.828 mg/g creatinine, 작업 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도는 4.190 ± 7.665 mg/g creatinine이었다. 작업 시작전과 종료 후 채취한 소변에서의 TdGA의 농도의 차이는 3.662 ± 7.865 mg/g creatinine 이었다.

3. NIOSH방법에서 8hr-TWA와 TdGA농도와의 상관성은 $r=0.666$ 이 었고, 6th-TWA와 TdGA배설량과 상관성은 $r=0.972$ 이었다. 6th-TWA와 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성은 $r=0.969$ 이었다.

OSHA방법의 6th-TWA와 TdGA배설량과 비교한 결과 상관성은 $r=0.976$ 으로 가장 높았으며, 작업 전 과 후의 TdGA농도 차이와의 상관성은 $r=0.971$

이었다.

본 연구의 결과를 종합해보면 NIOSH 와 OSHA 에서 추천하고 있는 염화비닐 포집방법 간에는 통계학적으로 차이가 없었으며, 염화비닐에 노출되기 전과 후의 요중 TdGA 배설량의 차이로서 평가하는 방법과 노출 후의 TdGA 배설량 만으로 평가하는 방법간에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 크레아티닌을 보정하여 평가 할 때와 보정하지 않을 경우와도 통계학적으로 차이가 없었으나 보정을 한 경우가 상관성이 다소 높게 나타났다.

참 고 문 헌

노동부. 유해물질의 허용농도. 노동부고시 제91-21호, 1991

노재훈, 원종욱, 김치년, 등 공단지역의 작업환경 평가에 관한 연구. 한국산업안전공단, 1997

박윤정, 이상희, 김치년 등 염화비닐단량체 포집시 온도가 파과현상에 미치는 영향. 한국산업위생학회지 1998; 8(1):115-123

홍주연, 김치년, 정재훈 등 염화비닐의 요중 대사물질인 thiodiglycolic acid 의 분석을 위한 전처리 조건. 한국산업위생학회지 1999;8(2):23-40

American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH).
Threshold limit values and biological exposure indices,
ACGIH, Cincinnati, Ohio, 1996

Baretta ED, Stewart RD, Mutchler JE. : Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: Breath analysis and continuous air sampling. Am Ind Hyg Assoc J 1969; 30: 537

Baselt RC. Biological monitoring method for industrial chemicals. 3rd

ed., Chemical Toxicology Institute, Foster City, California, 1997;
373-375

Bolt HM, Kappus H, Buchter A, Bolt W. Disposition of (1,2-¹⁴C)vinyl chloride in the rat. Arch Toxicol 1976; 35: 153-162

Brakenhoff JP, Commandeur JN, Lamoree MH, Dubelaar AC, Van Barr BL, Lucas C, Vermeulen NPE. : Identification and quantitative determination of glutathione-related urinary metabolites of fotemustine, a new anti-cancer agents. Xenobiotica 1993; 23: 935-947

Chen ZY, Gu XR, Cui MZ, Zhu XX. Sensitive flame-photometric-detector analysis of TdGA in urine as a biological monitoring of vinyl chloride. Int Arch Occup Environ Health 1983; 52(3): 281-284

Conkle JP, Camp BJ, Welch BE. Trace composition of human respiratory gas. Arch Environ Health 1975; 30: 290-295

Danziger H. Accidental poisoning by vinyl chloride: Report of two cases. Can Med Asso J 1960; 82: 828-830

- Doll R. Effect of exposure to vinyl chloride: An assessment of the evidence. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 61
- Draminski W, Trojanowska B. Chromatographic determination of TdGA: A metabolite of vinyl chloride. *Arch Toxicol* 1981; 48: 289-292
- Falk H, Creech L, Heath CW. Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant. *JAMA* 1974; 230: 59-63
- Fennell TR, Kedderis GL, Sumner SC. Urinary metabolites of [1,2,3-¹³C] acrylonitrile in rats and mice detected by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 1991; 4(6):678-687
- Hofmann U, Eichelbaum M, Seefried S, Meese C. Identification TdGA, TdGA sulfoxide, and (3-carboxymethylthio)lactic acid as major human biotransformation products of S-carboxymethyl-L-cysteine. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 222-226
- Jaehoon Roh, Yun Jung Park, Chy Nyun Kim. et al. Effect of temperature on the breakthrough of a charcoal tube during vinyl chloride monomer sampling. *Am Ind Hyg Asso J* 2000; 61(3): 405-409

Kedderis GL, Sumner SC, Held SD, Batra R, Turner MJ, Roberts AE, Fennell TR. Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 120: 288-297

Krajewski J, Dobecki M, Gromiec J. Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med* 1980; 37: 373-374

Lester D, Greenberg LA, Adams WR. Effects of single and repeated exposure of humans and rats to vinyl chloride. *Am Ind Hyg Asso J* 1963; 24: 265-275

Lingg RD, Kaylor WH, Pyle SM, Tardiff G. Thiodiglycolic acid: A major metabolite of bis(2-chloroethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47: 23-34

Loqueviel C, Malet-Martino M, Martino R. A ¹³C NMR study of 2-(13)C-chloroacetaldehyde, a metabolite of Ifosfamide and cyclophosphamide, in the isolated perfused rabbit heart model. Initial observations on its cardiotoxicity and cardiac metabolism. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997; 43(5): 773-782

Muller G, Norpoth K, Kusters E, Herweg K, Versin E. Determination of TdGA in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1978; 41: 199-205

Muller G, Norpoth K, Wickramasinghe RH. An analytical method using GC-MS for the quantitative determination of urinary TdGA. Int Arch Occup Environ Health 1979a; 44: 185-191

Muller G, Norpoth K, Eckard R. Identification of S-(carboxymethyl)-L-cystein and TdGA, urinary metabolites of 2,2'-bis-(chloroethyl)-ether in the rat. Cancer letter 1979b; 7: 299-305

National Institute for Occupational Safety and Health(NIOSH). NIOSH manual of analytical methods 3rd ed, Method No 1007. Wasington D.C. DHHS(NIOSH) publication 1994

National Institute of Safety and Health(NIOSH) : A NIOSH Technical report: Guidelines for air sampling and analytical method development and evaluation, DHHS(NIOSH) pub. Cincinnati, Ohio, 1995; 65-66

Norpoth K, Heger M, Muller G, Mohtashamipur E, Kemena A, Witting C. Investigations on metabolism and carcinogenicity of 1,1,2-trichloroethane. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114(2): 158-162

Occupational Safety and Health Administration(OSHA). Analytical method manual; Method No. 75. 1984.

Occupational Safety and Health Administration(OSHA). Code of federal regulations, 1990; part 1910, 1017

Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Brondeau MT, Ban M, Ceaurriz J. Urinary TdGA and thioether excretion in male rats dosed with 1,2-dichloroethane. *J Appl Toxicol* 1993; 13(6): 417-422

Pettit BR, King GS, Oberholzer VG, Wilson HK. Thiodiglycolic acid in neonatal urine: An indication of novel metabolism, not toxic exposure to vinyl chloride. *Lancet* 1984; 2(8398): 359

Pettit BR. The analysis of TdGA by selected ion monitoring. *Clin Chim Acta* 1986; 156(1): 85-90

Russell JW. Analysis of air pollutants using sampling tubes and gas chromatography. *Environ Sci Tech* 1975; 9:1175

- Saalwaechter AT, McCammon CS, Roper CP, Carlberg KS. Performance testing of the NIOSH charcoal tube technique for the determination of air concentrations of organic vapors. *Am IndHyg Assoc J* 1977; 38: 476-486
- Tarkowski S, Wisniewska-Knypl JM, Klimczak J, Draminski W, Wroblewska K. Urinary excretion of TdGA and hepatic content of free thiols in rats at different levels of exposure to vinyl chloride. *J Hyg Epid Microb Immunol* 1980; 24: 253-261
- Tarkowski S. Preventive measure against occupational hazards in the PVC production industry. *Prog Clin Biol Res* 1984; 141:177
- Veltman G, Lange CE, Juhe S. Clinical manifestation and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad Sci* 1975; 246: 6-17
- Visarius TM, Bahler H, Kupfer A, Cerny T, Lauterburg BH. TdGA is excreted by humans receiving Ifosfamide and inhibits mitochondrial function in rats. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(3): 193-196

Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO, Gehring PJ. Fate of (¹⁴C)vinyll chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1976; 37: 49-59

Wormhoudt LW, Commandeur JN, Polemen JH, Abdoelgafoer RS, Maknsi A, Van Bladeren PJ, Vermeulen NP. Urinary thiodiacetic acid. A selective biomarker for the cytochrome P-450-catalyzed oxidation of 1,2-dibromoethane in the rat. Drug Metab Dispos 1997a; 25: 508-515

Wormhoudt LW, Hissink AM, Commandeur JN, Van Bladeren PJ, Vermeulen NP. Disposition of 1,2-[¹⁴C]dibromoethane in male wistar rats. Drug Metab Dispos 1997b; 26: 437-447

Evaluation method for vinyl chloride exposed workers

Jung Hwan Chang

Department of Occupational Health

Graduate School of Health Science and Management

Yonsei University

(Directed by Professor Young Bong Cho, Ph.D.)

This study was conducted to evaluate vinyl chloride exposure in vinyl chloride and poly vinyl chloride manufacturing factories. The object of this study was compare two different type of air sampling method that of, NIOSH and OSHA recommended and Investigate quantitative correlation between level of vinyl chloride exposure and urinary thiodiglycolic acid excretion.

Air sampling was conducted by two method and sampling mediums were located at workers breathing zone in the same location. Sampling mediums were changed in 60 minute interval and sampling pumps were recalibrated at the same time.

Urine was collected before and end of shift were stored frozen and determined by GC/FID analysis.

In NIOSH method, time weighted average was 3.562 ± 2.898 ppm and OSHA method time weighted average was 4.051 ± 3.700 ppm.

Concentration of urinary TdGA in before shift was 0.527 ± 0.828 g/g creatinine and end of shift was 4.190 ± 7.665 mg/g creatinine.

Difference of urinary TdGA between end of shift to before shift was 3.662 ± 7.865 mg/g creatinine.

In NIOSH method, correlation coefficient between 8hour-time weighted average (8hr-TWA) and urinary concentration of TdGA was $r=0.666$. and last period vinyl chloride level (6th-TWA) and urinary TdGA concentration was $r=0.972$.

In OSHA method, correlation coefficient between last period vinyl chloride level (6th-TWA) and urinary concentration of TdGA was $r=0.976$ and this was highest value.

Key words: vinyl chloride, thiodiglycolic acid