

디메틸포름아마이드 노출 근로자의 엔메틸포름아마이드 배설과 간기능 장애

김신우, 고광욱, 이용환

고신대학교 의과대학 예방의학교실

Urinary Excretion of N-methylformamide and Liver Function Abnormality in the Workers exposed to N,N-dimethylformamide

Sin Woo Kim, Kwang Wook Koh, Yong Hwan Lee

Department of Preventive Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: N,N-Dimethylformamide (DMF) has excellent solvent properties and is used intensively in the production of synthetic leather and resins. It has known to induce hepatotoxicity in human and animal. Biological monitoring of DMF has been evaluated by the excretion rate of urinary N-methylformamide (NMF). This study was conducted to examine the excretion of NMF from the workers exposed to DMF in a synthetic leather factory and to evaluate the prevalence of abnormal liver function associated with occupational exposure to DMF. **Methods:** The subjects were 35 workers exposed to DMF in a synthetic leather factory. Their urinary samples were collected and measured NMF concentrations. Also, DMF concentrations in air were measured by personal air sampler during their work. Liver function tests, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltranspeptidase (GGT), and alkaline phosphatase (ALP), and hepatitis B surface antigen and antibody and anti-HCV assays were conducted. **Results:** The urinary NMF concentration was peak in 4 hours after workshift and it was not reduced to zero in the workers who engaged in coating department. The ratio of NMF (mg/L)/DMF was 3.7. The prevalence rate of abnormal liver function was 57.1%. And although the mean urinary excretion rate of NMF in the workers who were abnormal in liver function was higher than normal, it was not statistically significant to abnormal liver function in multiple logistic regression. **Conclusion:** It is necessary to seal the work processes and to examine the local exhaust systems periodically to reduce the level of DMF in work environment. Health educations for the workers and managers of the company should also be conducted, including the wear of personal protective equipment during works and routine regular medical examinations under special health check-up regulations.

Key words : N,N-dimethylformamide, N-methylformamide, Excretion, Liver function

서론

디메틸포름아마이드(N,N-dimethylformamide, 이하 DMF)는 극성 및 비극성 물질에 잘 녹으며, 수지류에 대

한 용해성이 뛰어난 유기용제로서 합성피혁, 합성섬유 및 필름 제조시 널리 사용되고 있으며, 특히 합성피혁제조시 폴리우레탄 수지를 녹이는 용매로서 많이 사용되고 있다.¹⁾ 그러나 DMF는 1950년대 이후부터 동물실험 등을 통해 간독성 물질로 밝혀져 DMF에 노출된 근로자들에서 소화기 증상과 알콜 불내성 등이 보고되어 왔으며,²⁾ 1970년대 들어 폴리우레탄 코팅공장 등에서 DMF

교신저자 : 이용환

TEL: 051-990-6459·FAX : 051-246-7201

E-mail : yhlee@ns.kosinmed.or.kr

급성 독성간염과 함께 다수의 근로자에서 간기능 장애가 보고되었고³⁾ 이후 다수의 역학조사들에서 DMF 노출 형태와 폭로농도에 따른 간기능이상과 그 관련성이 연구되어 왔다.⁴⁻⁶⁾

우리 나라에서도 합성피혁 제조공정 근로자에서 DMF 노출에 의한 독성간염이 발생되어 DMF에 의한 독성간염의 발생 위험이 알려지게 되었으며, 1998년에는 전국적인 역학조사가 실시된 바 있다.⁷⁾

DMF는 다른 유기용제와 마찬가지로 호흡기와 피부 접촉에 의해서 체내로 흡수되며 1차 표적기관이 간으로 알려져 있어⁸⁾, 동물과 사람을 대상으로 하여 간 독성 및 대사 등에 관한 연구가 많이 수행되고 있다.^{5, 9-14)}

흡수된 디메틸포름아마이드는 간의 microsome 단백질, 즉 cytochrome P-450에 의해서 대사가 이루어지며¹⁵⁾, 대사과정에서 활성화된 중간체에 의해서 간이 손상되는 것으로 알려졌다.^{16,17)} Kestell 등¹⁸⁾에 의하면 종(species)에 따른 차이는 있으나 DMF 자체보다 대사 중간체인 엔메틸포름아마이드(N-methylformamide, 이하 NMF)에 의한 간 독성이 크다고 하였다.

Mraz 등¹⁹⁾은 동물에 DMF를 1회 투여한 후, 대사산물의 배설량을 측정한 결과, NMF의 배설량이 전체의 반을 차지하고 N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine(이하 AMCC)는 전체의 1-3%정도가 배설되는 것으로 보고하였다. 사람의 경우 DMF는 소변을 통해 DMF 자체 0.3%, NMF 22.37%, N-hydroxymethylformamide 13.2%, AMCC 13.4%의 비율로 배출된다고 한다.²⁰⁾ 따라서 간의 손상은 DMF의 노출 농도¹⁸⁾와 노출의 형태도 영향을 미치지만¹⁶⁾, 대사과정에서 생성된 중간체에 의한 영향이 크기 때문에 대사속도가 평가되어야 할 것으로 보인다.

Krivanek 등²¹⁾에 의하면 DMF에 노출된 후 3시간 지나서 NMF의 배설량이 최대였음을 보고하였는데, 이는 DMF의 대사속도가 빠르다는 것을 보여준 연구라 할 수 있다. 그러나 우리 나라 사람들에 있어서 DMF의 배설속도에 대한 연구는 일부 보고된 바 있으나²²⁾ 아직 미흡한 실정이다.

현재 우리나라에서는 노동부 고시(제97-65호)²³⁾에 디메틸포름아마이드를 유해 물질로 규정하고 미국 산업위생사협의회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)가 정한²⁴⁾ 1일 8시간 작업

시 공기중 노출농도에 대한 시간 가중평균치 10 ppm(30 mg/m³)를 공기중 노출기준으로 적용하고 있으며, 소변 중 대사물질인 NMF는 생물학적 노출지표로서 40 mg/L를 채택하여 근로자에 대한 노출 정도를 평가하고 있다.²⁵⁾ 그러나 이러한 평가방법은 NMF의 대사속도를 고려하지 않은 상태의 평가방법으로서 노출에 대한 정확한 생물학적 모니터링을 실시하기에는 다소의 문제점을 내포하고 있다고 보여진다. 즉, 1일 작업 시간 중에도 작업상황이나 공정의 변화가 있어 노출의 수준이 많은 차이를 보일 수 있는데, 작업 환경 중 노출된 DMF에 대한 평가 지표로서 일시노를 채취하여 소변 중 NMF의 배설량을 측정한다면 노출 정도가 과소 또는 과대 평가될 가능성이 있을 수 있다.

본 연구는 DMF에 과노출된 일개 사업장 근로자를 대상으로 시간대별로 소변을 채취하여 소변 중 대사산물인 NMF의 배설량을 측정함으로써 NMF 배설속도를 파악하고자 하였으며, DMF 노출과 간기능 장애와의 관련성을 확인하기 위하여 수행되었다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 부산시 사상공단에 위치한 합성피혁 제조업체에서 DMF 직접 노출되는 근로자 35명을 대상으로 하였다.

합성피혁 제조공정은 크게 배합(mixing), 코팅(coating), 후가공으로 나뉘며, DMF는 코팅원액인 우레탄 수지에 20-70% 정도로 포함되어 있는데, 배합공정에서 우레탄 원액의 점도를 조정하기 위하여 DMF를 용제로 첨가한다. 섬유원단을 배합이 끝난 코팅원액에 함침시켜 섬유의 미세구조 사이로 침투시킨다. 이후 수세와 건조의 과정을 거친 뒤 조색안료를 DMF에 녹여 반복 조색 후 착색하는 표면처리 즉, 인쇄 과정을 거쳐 제품이 완성되게 된다.⁷⁾

조사대상 근로자들은 배합 부서에 9명, 코팅 부서 20명, 인쇄 부서에 6명이 근무하고 있었다.

2. 방법

사전에 작성된 설문지를 이용하여 NMF 배설속도에 영향을 줄 수 있는 요인인 음주 및 간 질환(B형 및 C형 간염, 황달, 간경변, 지방간, 담낭염, 췌장염, 담석증), 신장질환, 신경증, 당뇨병, 빈혈, 고혈압 등 질병의 유무상태에 관한 일반적인 사항을 면접 조사하였고 간기능 이상과 관련된 이학적 검사를 실시하였다.

1) 소변 중 NMF 배설량의 측정

주 중의 정상 작업일 동안 작업 시작 전인 오전 8시, 11시, 오후 2시, 오후 5시, 퇴근 직전인 7시, 취침전인 오후 11시, 익일 기상 직후의 소변을 채취하였다. 근무시간 중에는 연구자가 채취된 소변을 냉장 보관 후에 분석에 사용하였고, 퇴근 시간이후에는 해당 근로자가 정해진 시간에 소변을 채취하여 냉장고에 보관한 후 다음 날 아침에 출근시 가져오도록 하였다.

NMF 배설량은 Barnes 등²⁶⁾의 방법에 의해 다음과 같이 측정하였다. 소변 25 ml를 비이커에 넣고 1-2 ml 가 되도록 농축시킨 후 셀룰로스 5 g을 첨가, 혼합하고 15 ml의 디클로로메탄으로 4시간 동안 추출하였다. 이 추출물을 가열하여 최종 부피가 5 ml가 되도록 한 후 활성화된 알루미늄이 채워진 컬럼(300x10 mm)에 넣고 용제(디클로로메탄과 디클로로메탄에 용해된 3.5% 메틸알코올)로 씻어낸 후, 10 %메틸알코올(디클로로메탄에 용해된)로 용출, 가열하여 증발시킨 다음 0.5%의 증류수로 용해시켜 모세관칼럼(HP-Innowax, USA)이 장착된 가스 크로마토그래피(HP-6890 Series, USA)로 분석하였으며, 검출기는 FID(Flame Ionization Detector)를 사용하였다. 온도는 칼럼 온도를 80℃에서 3분간 유지하고 분당 20℃씩 승온하여 160℃에서 5분간 분석하였다. 200℃에서 4분간 post run 실시하여 aging 시간을 주고 다시 냉각시킨 후 분석하였다.

소변 중 크레아티닌은 Jaffe rate법²⁷⁾을 이용하여 Synchron CS3 (Beckman, USA)로 측정하였다.

2) 공기 중 DMF의 측정

조사 대상 근로자들의 근무 부서별로 DMF에 대한 노출을 대표할 수 있는 근로자 20명에 대해서 공기 중 DMF를 측정하였으며, 각 부서별 측정 인원은 배합 부서

5명, 코팅 부서 13명, 인쇄 2명이었다.

공기 중 DMF 측정 방법은 작업자의 호흡기 위치에 개인 시료 채취기 (MSA 사, USA)를 근무시간동안 부착하게 하여 실리카겔 흡착제로 DMF를 포집하였다. 개인 시료 채취기의 포집 유량은 0.2 L/min로 하였으며, DMF가 흡착된 실리카겔 튜브는 냉장보관 상태로 실험실로 옮겨서 메탄올 1ml로 용출하여 가스 크로마토그래피 (Shimadzu GC-14A, Japan)로 분석하여 DMF의 노출농도를 측정하였다.²⁸⁾

3) 간기능 검사

대상자 35명 전원에게 B형 간염 항원과 항체 검사 (Pasteur, Access, USA)와 C형 간염 감염여부(Biorad, Coda, Japan)에 대해서 검사를 하였다. 간기능 장애에 대해서는 Olympus 5223(Japan)을 사용하여 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltranspeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) 등을 검사하였으며, 이들 중 한 항목이라도 관리한계를 초과하는 경우에는 간기능이상자로 정의하였다. B형 및 C형 간염 검사와 간기능 검사법에 대해서는 표 1에 정리하였다.

4) 자료의 분석

자료 분석은 SPSS(Ver 10.0, SPSS Inc., USA)를 사용하여 통계적 유의성을 검정하였다. 부서별 공기 중 DMF와 소변 중 NMF 농도의 비교는 Kruskal Wallis 검정으로, 각 변수에 따른 소변 중 NMF의 비교는 Student's t-검정을, 간기능 저하와 관련된 제 변수의 비교는 χ^2 검정을 사용하였다. 간기능 저하와 관련된 요인을 찾기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자 35명의 남, 녀별 분포는 남자가 27명으로서 전체의 78.4%를 차지하였으며, 여자는 8명, 21.6%였다. 평균 연령은 36.8세이였으며, 평균 근무기간은 43.1개월이었다(Table 2). 음주자는 전체의 51%인 18명이었

고, 음주를 하지 않는 사람은 17명(48.6%) 이었다. 대상자들의 부서별 분포는 배합 부서 9명, 코팅부서 20명, 인쇄 부서가 6명이었다. B형 간염 항원 양성을 나타낸 사람은 한 명도 없었으며, 항체 보유자는 17명이었다. C형 간염 감염자는 한 명도 없었다.

Table 2. General characteristics of study subjects

Variables	Numbers(%)
Sex	
Male	27(78.4)
Female	8(21.6)
Age (years)	36.8
Exposed duration(months)	43.1
Drink	
Yes	18(51.4)
No	17(48.6)
Work department	
Mixing	9(25.7)
Coating	20(57.2)
Printing	6(17.1)
HBsAb	
Positive	17(48.6)
Negative	18(51.4)

2. 부서별 공기 중 DMF 농도와 소변 중 NMF 농도

조사 대상 사업장에서 DMF에 대한 노출이 발생하는 배합, 코팅, 인쇄 부서에 대해 부서별로 작업환경 공기 중 DMF 농도와 대상 근로자들의 소변 중 NMF 배설 농도를 측정된 결과는 표 3과 같았다.

공기 중 DMF의 경우 코팅 부서가 29.5 ppm으로서 가장 높았으며, 배합 22.2 ppm, 인쇄 18.5 ppm의 순서였다. 소변 중 NMF 배설량도 코팅 부서 근무 근로자들에서 평균 129.3 mg/g creatinine으로서 배합 52.3, 인쇄 63.0 mg/g creatinine보다 더 높았으며, 통계적으로도 유의한 차이를 나타내었다($p<0.01$)

3. 간기능 검사

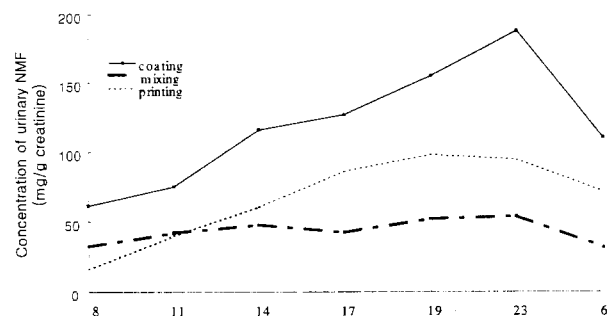
연구대상 35명에 대한 간기능 검사 결과 전체의 57%인 20명이 간기능 이상자로 나타났으며, 코팅부서 근무자는 20명 중 13명인 65%가 간기능 이상자이었고 배합 부서는 5명(55.6%)이었으나 인쇄 부서는 비교적 적은 2명(33.3%)이었다(Table 4).

Table 4. The results of liver function test by work department

Department	Liver Function Test	
	Total	Abnormal(%)
Mixing	9	5(55.6)
Coating	20	13(65.0)
Printing	6	2(33.3)
Total	35	20(57.1)

4. 소변 중 NMF 배설속도

연구대상자 35명에 대하여 근무시간과 퇴근 후 채취한 소변에 있어서 DMF의 대사산물인 NMF의 배설량을 분석하여 DMF의 배설속도를 측정된 결과를 근무부서별로 나타내었다(Figure 1).



코팅, 배합, 인쇄 부서 모두에 있어서 DMF 노출 후 하루가 지난 뒤에도 NMF 배설량이 0 값에 도달하는 경우는 없었다. 특히 코팅 부서 근무자들은 다음날 근무시작 시간이 될 때까지도 허용기준치보다도 더 높은 농도를 유지하고 있었으며, DMF에 대한 노출 종료 후 4시간이 지난 시점인 오후 11시경에 대체적으로 최대의 배설량을 보였다. 배합과 인쇄부서 근무 근로자들에서는 NMF 배설속도 양상에 있어서 코팅 부서 근로자들과는 조금 차이가 있었지만 다음날 근무 시간이 될 때까지 NMF 배설량은 크게 감소되지 않았다.

5. 공기 중 DMF와 소변 중 NMF 배설량과의 관계

작업환경 중의 DMF 노출에 대하여 각 부서별로 대표할 수 있는 근로자 20명을 선정하여 공기 중 DMF 농도

를 측정 한 결과와 NMF 배설량과의 관계에 대해서 알아 보았다(Table 5).

작업환경 중의 평균 DMF 농도는 26.7 ppm 이었으며, 소변 중 NMF 배설량은 98.2 mg/L이었고, 공기 중 DMF 와의 농도비는 3.7:1 이었다. 크레아티닌 보정한 NMF 평균 배설량은 103.4 mg/g creatinine 이었으며 DMF와의 농도비는 3.9 이었다.

Table 5. Concentration of N,N-dimethylformamide (DMF) in air and urinary N-methylformamide (NMF) and the ratio of NMF to DMF

No.	DMF (ppm)	NMF (mg/L)	NMF (mg/g creatinine)	NMF ¹⁾ /DMF	NMF ²⁾ /DMF
1	39.3	18.4	43.4	0.5	1.1
2	7.8	65.7	107.1	8.4	13.7
3	14.7	140.0	153.1	9.5	10.4
4	66.7	119.8	144.3	1.8	2.2
5	45.5	91.9	90.5	2.0	2.0
6	5.0	131.8	205.5	26.4	41.1
7	72.9	132.6	77.0	1.8	1.1
8	12.6	140.5	89.7	11.2	7.1
9	20.4	42.3	65.7	2.1	3.2
10	15.8	166.1	171.2	10.5	10.8
11	30.2	102.7	123.0	3.4	4.1
12	39.5	249.7	317.2	6.3	8.0
13	16.4	133.7	93.4	8.2	5.7
14	61.3	54.9	63.5	0.9	1.0
15	10.9	59.0	54.4	5.4	5.0
16	29.8	68.0	65.6	2.9	2.2
17	4.0	40.3	42.4	10.0	10.5
18	4.8	35.3	35.9	7.4	7.5
19	23.4	62.9	57.3	2.7	2.5
20	13.7	108.8	68.7	8.0	0.8
mean	26.7	98.2	103.4	3.7	3.9

¹⁾mg/L, ²⁾mg/g creatinine

6. 소변 중 NMF 배설량과 제변수간의 상관관계

대상 근로자의 제변수에 따른 소변 중 NMF 배설량은 남자의 경우 80.3 mg/g creatinine으로서 여자의 74.1 mg/g creatinine 보다는 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 6). 연령별 차이에 있어서는 40세 미만인 경우 88.4 mg/g creatinine, 40세 이상은 65.4 mg/g creatinine으로서 40세 미만에서 더 배설량이 많았으나 통계적 유의성은 없었다. 근무 기간별 배설량 차이에 있어서는 5년 미만이 79.5 mg/g creatinine, 5년이상 근무자는 78.4 mg/g creatinine으로서 역시 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 음주를 하는 근로자들의

Table 6. Concentration of urinary N-methylformamide (NMF) by sex, age, work duration, drink and liver function test

Variables	NMF(mg/g creatinine)
Sex	
Male (n=29)	80.3 ± 63.7
Female (n=6)	74.1 ± 42.2
Age (years)	
< 40 (n=21)	88.4 ± 69.8
≥ 40 (n=14)	65.4 ± 40.2
Work duration (years)	
< 5 (n=26)	79.5 ± 65.3
≥ 5 (n=9)	78.4 ± 44.8
Drink	
Yes (n=21)	78.0 ± 50.1
No (n=14)	81.0 ± 74.7
LFT*	
Normal (n=15)	58.0 ± 32.5
Abnormal (n=20)	95.1 ± 71.2

* p<0.05

소변 중 NMF 배설량은 평균 78.0 mg/g creatinine으로서 음주를 하지 않는 근로자의 81.0 mg/g creatinine과 유의한 차이가 없었다. 그러나 간기능 이상자의 경우 95.1 mg/g creatinine으로서 정상자의 58.0 mg/g creatinine보다 통계적으로 유의하게 더 높았다(p<0.05).

7. 간기능 이상과 제변수간의 관련성

대상 근로자들의 제변수에 따라서 간기능 이상자와 정상자간의 분포에 유의한 차이가 있는지를 확인해 보았다(Table 7).

Table 7. Variables related to liver function test

Variables	LFT	
	Normal	Abnormal
Sex		
Male (n=29)	9(33.0)	20(67.0)
Female (n=6)	6(100.0)	-
Age (years)*		
< 40 (n=21)	4(19.0)	17(81.0)
≥ 40 (n=14)	11(78.6)	3(21.4)
Work duration (years)		
< 5 (n=26)	9(34.6)	17(65.4)
≥ 5 (n=9)	6(66.7)	3(33.3)
Drink		
Yes (n=21)	9(42.9)	12(57.1)
No (n=14)	6(42.9)	8(57.1)
NMF ¹⁾ (mg/g creatinine)		
< 40 (n=9)	6(66.7)	3(33.3)
≥ 40 (n=26)	9(34.6)	17(65.4)

Values represent number(%), *p<0.05

¹⁾N-methylformamide

연령별 분포에 있어서 40세 미만에서 간기능 이상자가 81%이었으나 40세 이상에서는 3명(21.4%)에 불과하여 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($p < 0.05$), 성별, 근무기간, 음주여부, NMF 배설량에 있어서는 유의한 분포의 차이를 발견하지 못하였다.

간기능 이상과 관련된 제변수들의 교차비를 구하기 위하여 간기능 이상을 종속변수로 한 다중 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다(Table 8). 연령의 경우 교차비 1.8(95% CI 0.935 - 3.529)을 나타내었으며, 다른 변수의 경우 유의한 관계를 발견할 수 없었다.

Table 8. Associations of some factors with liver function test by multiple logistic regression analysis

Independent variables	B	S.E.	P Value	Odds ratio	95%CI
Sex	-22.963	76.093	0.763	0.000	0.000-0.063
Age	0.597	0.339	0.078	1.817	0.935-3.529
Work duration	0.144	0.143	0.313	1.155	0.873-1.528
Drink	-3.925	3.468	0.258	0.020	0.000-17.683
NMF ¹⁾	-5.930	4.747	0.212	0.003	0.000-29.176

¹⁾N-methylformamide

고 찰

대부분의 유기용제는 물질 자체의 고유한 물리 화학적인 성질에 의하여 흡수, 분포, 대사 및 배설 속도의 차이를 보이며, 그러한 차이로 말미암아 표적기관과 독성 발현도 다르게 나타난다.^{29,30)} 그러므로 유기용제에 대한 독성 및 대사산물을 이용한 생물학적 모니터링을 실시하고자 할 경우에는 먼저 약물역동학적(pharmacokinetic) 연구가 수행되어야 한다. 즉, 흡수된 물질의 대사에 관여하는 효소와 이들의 작용에 의해서 변형된 대사중간체 및 소변으로 배설되는 최종적인 대사산물 등을 파악해야 한다.

체내에 흡수된 DMF의 대사는 주로 간에 존재하는 효소들에 의해서 이루어지는데, 먼저 DMF의 결사슬인 메틸기가 cytochrome P-450의 작용에 의한 수산화 반응을 통하여 N - (hydroxymethyl) - N - methylformamide (HMMF)가 생성되고, 다시 효소 및 비효소(구조의 변형)적인 반응에 의해서 NMF가 생성되는데, NMF는 친

전자성 물질로서 phase II 효소인 glutathione과 복합체를 형성하거나 N-formyl기와 결합을 통하여 N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cystein (AMCC)을 생성하여 소변으로 배설된다.¹²⁾ 현재 DMF 노출에 따른 생물학적 모니터링은 주로 소변 중 NMF의 배설량을 가지고 평가하고 있으나²⁴⁾, NMF 보다는 적은 양이 배설되지만 DMF의 노출에 대한 평가에 있어서 특이성이 높다고 알려져 있는 소변 중의 AMCC의 배설량도 DMF의 노출을 평가하는데 사용된다.¹⁹⁾ 본 연구에 있어서는 DMF의 대사산물인 NMF의 배설량을 측정하여 우리나라 사람에 있어서 DMF의 배설속도를 평가하고자 하였다.

합성피혁제조업체 1곳을 대상으로 한 본 연구에서 공기 중 DMF 평균 농도는 26.7 ppm (4.0 - 66.7 ppm)으로서 우리 나라 DMF 취급 사업장 전국실태 조사 결과⁷⁾에서 합성피혁 제조업체를 대상으로 한 공기 중 DMF 측정결과인 3 - 20.9 ppm보다는 더 높았다. 즉, 본 연구에서 조사 대상자들은 타 합성피혁 제조업체 근무 근로자들보다는 DMF에 과노출되고 있는 상태이었다.

소변 중 NMF 배설속도의 경우 오전 8시 근무시작 후 계속하여 배설이 증가하였으며, 오후 11시경에 최고치에 이르렀다가 이후 감소되는 양상을 보였다. 즉, DMF에 대한 노출 중단 후 약 4시간이 경과된 후 최대 배설속도에 도달하였으며, 특히 코팅 부서 근무 근로자들은 주 중 정상 작업 일의 근무 시작 전의 소변에서 이미 노동부²³⁾의 허용기준치 이상인 과량의 NMF가 소변 중에 검출이 되고 있었다. 이러한 경우 기존의 소변 중 NMF량 측정으로는 누적 노출량을 제대로 반영하기 어려우므로 미국 산업위생사회의회(ACGIH)²⁴⁾에서 Biological Exposure Index(BEI)로 새로이 채택한 소변 중 AMCC 검사를 국내에서도 고농도의 DMF에 노출이 되는 사업장을 대상으로 한 생물학적 모니터링 검사시에 실시할 필요가 있을 것으로 생각된다.

김기웅 등²²⁾은 DMF 노출 후 3시간에 소변 중 NMF 배설량이 최고점에 도달하였으며, NMF의 배설속도는 노출되는 DMF의 농도에 무관하다고 하였다. 또한 노출정지 18시간 이후에는 측정치가 0 값에 근접한 배설량을 보였다고 보고한 바 있다. Yonemoto 등³¹⁾에 의하면 합성피혁 제조업체에서 폴리우레탄을 이용하여 표면처리를 하는 작업자들에 있어서 소변 중 NMF의 배설량은

작업 시작 후에 서서히 증가되었다고 보고하였으며, Krivanek 등²¹⁾은 DMF의 흡입 3시간 후에 NMF의 배설량이 최대치를 보였으며, 24시간 후에 NMF 배설량은 0 값에 근접하였다고 보고하였다.

배설량과 배설속도에 있어서 연구자간의 이러한 차이는 작업 환경이 서로 다른 점, 개인간의 차이 등에 의한 것일 수도 있지만 DMF가 호흡기 뿐 아니라 피부를 통해 흡수될 수 있으므로 공기 중 농도만으로 노출량을 평가하는데 따른 문제일 수도 있다. 실제로 Nomiyama 등³²⁾은 피부 흡수에 의한 반감기가 호흡기를 통한 것보다 더 길다고 보고한 바 있다.

본 연구 결과에 따르면 소변 중 대사산물인 NMF의 배설량을 측정하여 DMF 노출에 대한 생물학적 모니터링을 실시할 경우에는 근로자들이 노출되는 DMF의 농도 뿐 아니라 작업형태 및 방법, 작업강도 등을 고려한 소변채취가 이루어져야 할 것으로 보인다. 즉, 동일한 부서의 작업이라 하더라도 하루 중 작업 시간대 별로 공정의 흐름과 작업형태 등이 변화를 보여 특정한 시간에 노출되는 DMF의 노출 농도가 많은 차이를 보일 수 있기 때문이다. 그러므로 작업 종료 후 또는 특정한 시간대에 1회만 채취한 소변에서 NMF 배설량을 측정하여 평가하는 것보다는 DMF의 배설속도 등을 고려, 부서별 작업특성, 작업시간 및 작업강도 등의 변화를 파악하여 종합적으로 평가하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

미국 산업위생사협회의 BEI(Biological Exposure Indices) 위원회에서는 1998년 공기 중 DMF 10ppm에 해당하는 소변 중 NMF의 농도로서 40 mg/g creatinine에서 15 mg/L로 수정 고지하고 1999년 이를 확정하였다. 현재 우리 나라의 DMF의 공기 중 노출기준은 8시간 가중 노출기준 10 ppm (30 mg/m³)이며, 소변 중 대사물질인 NMF는 40 mg/L로 되어 있다. 그러나 DMF 10 ppm에 해당하는 NMF의 농도에 대하여는 연구자들의 발표된 논문들 간에 차이가 많다. 국내에서도 양정선 등⁷⁾이 1998년 DMF 취급 업종 전국 조사를 분석한 결과 소변 중 NMF 농도는 크레아티닌으로 보정한 수치보다 보정하지 않은 수치가 공기 중 DMF와의 상관성이 더 높았음과 공기 중 DMF 10 ppm에 해당하는 소변 중 NMF의 농도는 42.8 mg/L로 보고한 바 있다. DMF의 생물학적 대사와 관련된 연구 결과¹⁹⁾에서는 DMF 10 ppm에 해당

하는 NMF의 농도로서 18.2 mg/L - 153.5 mg/L의 범위로 보고하였으며, 40 mg/L 내외를 가장 가능성 있는 값으로 제시를 하였는데 본 연구에서도 NMF (mg/L)/DMF가 3.7로서 선행 연구와 비슷하게 나왔다. 노출 농도가 높으면 소변 중 NMF 배설량도 크게 증가하게 되지만 간혈적 노출 작업에서는 실제 노출량과 공기 중 농도가 일치하지 않으며²⁰⁾, 근로자의 음주 여부^{2,33)}도 또한 영향을 미치게 된다고 한다. 본 연구에서 근로자들이 고농도의 DMF에 노출되고 있음에도 기존의 문헌과 비슷한 비율로 NMF가 배설되고 있는 것은 근로자들이 지속적으로 DMF에 노출되고 있는 것을 의미한다고 할 수 있겠다.

우리 나라에서 합성피혁 공장 근로자들에게 DMF에 의한 간기능 장애가 나타난다는 보고³⁴⁾ 이후 DMF에 의한 독성 간염의 위험성이 제기되었다. DMF에 의한 독성 간염에 대해서는 그 후 수 차례 보고되었으며^{35,36)}, 전국 DMF 취급 사업장에 대한 역학조사 실시 결과 DMF에 의한 독성 간염은 일반적인 독성 간염의 특성과 같이 노출 초기에 발생하고 경미한 경우에는 점차 회복되나 심한 경우에는 전격성 간염으로 사망할 수도 있다는 것을 확인하였다.⁷⁾ 본 연구 대상 사업장의 DMF 노출 근로자들 35명 중 57%인 20명이 간기능 이상자이었다. 간기능 이상자의 경우 소변 중 NMF 배설량이 95.1 mg/g creatinine으로서 간기능 정상인 경우보다 유의하게 더 높았으며, 40세 미만인 근로자에서 40세 이상인 경우보다 간기능 이상자가 더 많았다. 그러나 로지스틱 회귀분석에서는 유의한 변수를 발견할 수 없었다. Wang 등³⁷⁾은 합성피혁 공장 근로자 183명을 대상으로 1명의 DMF에 의한 간염 환자와 15명의 간기능 이상자를 발견하고 간손상의 발생 증가가 DMF에 기인한 것으로 보고하였다. Luo 등⁶⁾은 합성피혁 공장 근로자 176명 가운데 간기능 이상자가 26.7%인 47명인 것을 보고하였다. 두 연구자 모두 DMF 농도가 높을수록 간기능 이상자의 비율이 더 높았음을 발견하였는데 본 연구에서도 역시 간기능 이상자가 많이 발견된 것은 고농도의 DMF 때문으로 생각된다. 각 연구자마다 간기능 이상자의 비율이 조금씩 차이가 나는 것은 간기능 이상자의 분류기준의 차이 때문도 일부 기인한 것으로 생각된다.

간기능 장애는 DMF 노출 초기(1-2개월 내)에 많이 생기며, 우리 나라에서 독성 간염을 나타낸 사례는 대부분

입사 2개월 정도에 발생하였으나 본 연구 대상자의 경우 신규 입사자가 없었고 대부분 입사한 후 기간이 어느 정도 지난 뒤이므로 장기간 DMF에 노출되고 있는 상태이었다. 그러나 대부분의 근로자들이 DMF에 과노출 되고 있었으므로 간기능 장애를 비롯한 신체 이상 발생에 더욱 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 일개 사업장 근로자 35명만을 대상으로 수행되었기 때문에 결과 해석에 있어서 DMF 노출 근로자 전체로 확대하기 어려운 제한점이 있다. 특히 조사대상자 수가 비교적 적은 연구로서 여러 가지 변수를 고려하기 힘든 면이 있었다.

소변 중 NMF 배설량에 영향을 미치는 인자들이 여러 가지 있을 수 있지만 본 연구에서는 유전적인 영향³⁸⁾을 고려하지 못한 제한점이 있으며 앞으로 이에 대한 보완연구가 더 있어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 DMF 과노출자를 대상으로 NMF 배설속도를 측정하여 노출 종료 후 4시간이 지난 시점에서 가장 NMF 배설량이 많았음을 확인하였고, 간기능 이상자의 비율은 57%에 이르러 이들에 대한 작업환경관리와 건강관리가 필요함을 알 수 있었다. 작업환경관리 측면에서는 작업공정의 밀폐와 이미 설치되어 있는 국소배기장치에 대한 정기적인 검사의 실시가 필요하며, 근로자들의 작업 시 개인보호구는 불침투성의 것을 반드시 착용시켜야 하고, 건강관리 측면에서 특수건강진단 실시 기준에 따른 건강진단을 시행함으로써 근로자 건강장애를 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

디메틸포름아마이드에 과노출된 합성피혁 제조과정 근로자를 대상으로 시간대별로 소변을 채취하여 소변 중 대사산물인 엔메틸포름아마이드의 배설량을 측정함으로써 디메틸포름아마이드 배설속도를 파악하고자 하였으며, 디메틸포름아마이드 과노출자에 있어서 간기능 장애 발생 비율을 확인하기 위하여 본 연구를 수행한 결과 디메틸포름아마이드 과노출자에 있어서 엔메틸포름아마이드 배설속도는 노출 종료 후 4시간이 지난 시점에서 가장 배설량이 많았음을 확인하였고, 간기능 이상

자의 비율은 57%에 이르고 있었다. 근로자 건강장애 예방을 위하여 작업공정의 밀폐와 이미 설치되어 있는 국소배기장치에 대한 정기적인 검사의 실시가 필요하며, 근로자들의 작업 시 개인보호구는 반드시 불침투성의 것을 착용시켜야 하고, 특수건강진단 실시 기준에 따른 건강진단의 시행이 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. IPCS: Environmental Health Criteria 114. Dimethylformamide, Geneva, WHO, 1991, 21-23
2. Lyle WH, Spence TWM, McKinnley WM, Duckers K: Dimethylformamide and alcohol intolerance. Br J Ind Med 36: 63-66, 1979
3. Potter HP: Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. Arch Environ Health 273: 340-341, 1973
4. Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T: Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. Am J Ind Med 32: 244-260, 1997
5. Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Cai SX, Huang MY, Xi LQ, Qu JB, Yao BZ, Ikeda M: Occupational dimethylformamide exposure 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. Int Arch Occup Environ Health 63: 455-460, 1992
6. Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJW: Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. JOEM 43: 474-482, 2001
7. 한국산업안전공단 산업안전보건연구원: 우리나라 dimethylformamide 노출실태 및 건강장애에 관한 조사보고서, 인천, 1999, 1-198
8. Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeay D, Buchet JP, Roles HA: Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. Int Arch Occup Environ Health 45: 189-203, 1980
9. Cai SX, Huang MY, Xi LQ, Li YL, Qu ZB, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M: Occupational dimethylformamide exposure 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentration. Int Arch Occup Environ Health 63: 461-468, 1992
10. Imazu K, Fujishiro K, Inoue N: Effects of dimethylformamide on hepatic microsomal monooxygenase system and glutathione metabolism in rats. Toxicol 72: 41-50, 1992
11. Mraz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD: Investigation of the mechanistic basis of N,N-dimethylformamide toxicity. Metabolism of N,N-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by

- cytochrome P4502E. *Chem Res Toxicol* 6: 197-207, 1993
12. Chieli E, Saviozzi M, Menicagli S, Branca T, Gervasi PG: Hepatotoxicity and P4502E1 dependent metabolic oxidation of N,N-dimethylformamide in rats and mice. *Arch Toxicol* 69: 165-170, 1995
13. Amato G, Longo V, Mazzaccaro A, Gervasi PG: Microsomal oxidation of N,N-dimethylformamide and its effect on P450-dependent monooxygenase in rat liver. *Chem Res Toxicol* 9: 882-890, 1996
14. Hickman D, Wang JP, Wang Y, Unadkat JD: Evaluation of the selectivity of in vitro probes and susceptibility of organic solvents for the measurement of human cytochrome P450 monooxygenase activities. *Drug Meta Dispos* 26: 207-215, 1998
15. Dossing M: Noninvasive assessment of microsomal enzyme activity in occupational medicine: present state of knowledge and future perspectives. *Int Arch Occup Environ Health* 53: 205-218, 1984
16. Scailteur V, Lauwerys RR: Dimethylformamide (DMF) hepatotoxicity. *Toxicology* 43: 231-238, 1987
17. Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA: Liver injury in workers exposed to dimethylformamide. *Scand J Work Environ Health* 16: 289-292, 1990
18. Kestell P, Threadgill MD, Gacher A, Gledhill AP, Shaw AJ, Farmer PB: An investigation of the relationship between hepatotoxicity and the metabolism of N-alkylformamides. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 265-270, 1987
19. Mraz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Fleck J: Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-dimethylformamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 98: 507-516, 1989
20. 강성규: 특수검진책임의사 연수교육, 서울, 특수건강진단 기술협의회, 2002, 3-6
21. Krivanek ND, McLaughlin M, Fayerweather WE: Monomethylformamide levels in human urine after repetitive exposure to dimethylformamide vapor. *J Occup Med* 20: 179-182, 1978
22. 김기웅, 최병순, 강성규, 문영한: 합성피혁제조업체 근로자들에 있어서 N-methylformamide 배설속도에 관한 연구. *대한산업의학회지* 11: 106-112, 1999
23. 노동부: 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준, 별표 1. 화학물질의 노출기준(노동부고시 제 97-65호), 서울, 1998
24. ACGIH: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., Cincinnati, ACGIH, 2001
25. 산업안전공단 산업안전보건연구원: 근로자건강진단 실무지침, 인천, 2000, 92-93
26. Barnes JR, Henry NW: The determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *Am Ind Hyg Assoc J* 35: 84-87, 1974
27. 이가법: 임상병리핸드북, 서울, 고문사, 1992, III-67
28. NIOSH: NIOSH manual of analytical methods. Method 2004, 4th ed., Cincinnati, U.S. Department of Health and Human Services, 1994
29. Sabourin OJ, Bechtold WE, Griffith WC, Birnbaum LS, Lucier G, Henderson RF: Effect of exposure concentrations, exposure rats, and route of administration on metabolism of benzene by F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 99: 421-444, 1989
30. Okino T, Nakajima T, Makano M: Morphological and biochemical analysis of trichloroethylene hepatotoxicity: Differences in ethanol and phenobarbital-pretreated rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 108: 379-389, 1991
31. Yonemoto J, Suzuki S: Relation of exposure to dimethylformamide vapour and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int Arch Occup Environ Health* 46: 159-165, 1980
32. Nomiya T, Nakashima H, Tanaka S, Miyauchi H, Yamauchi T, Omae K: N,N-dimethylformamide: Significance of dermal absorption in volunteers and workers. *Proceedings of the 13th China-Korea-Japan joint conference on occupational health*, 2001, 36
33. Eben A, Kimmerle G: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int Arch Occup Environ Health* 35: 243-265, 1976
34. 강성규, 장재연, 이경용, 정호근: 디메틸포름아미드에 의한 간기능 장애에 관한 연구, *대한산업 의학회지* 3: 58-64, 1991
35. 김수근, 이수근, 정규철: 디메틸포름아미드 폭로가 원인으로 추정되는 전격성 간염 1례. *대한산업의학회지* 7: 186-190, 1994
36. 허정호, 이경일, 한상길, 김형진, 배용목: Dimethylformamide에 의한 전격성 간염 1례. *대한소화학회지* 34: 547-550, 1999
37. Wang JD, Lai MY, Chen JS, Lin JM, Chiang JR, Shiau SJ, Chang WS: Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch Environ Health* 46: 161-166, 1991
38. 김기웅, 강성규: Dimethylformamide 대사에 있어서 DMF 대사 효소의 유전자다양성에 따른 영향과 민감도. *산업안전보건연구원지* 4: 71-77, 2000