

銅取扱作業場空氣中銅濃度와生物學的暴露指數

동아대학교 의과대학 산업의학연구소

정재열·김정만

경북대학교 의과대학 예방의학교실

김두희

— Abstract —

A Study on Concentration of the Airborne Copper and Biological Exposure Index in the Workplaces Manipulating the Copper

Jae Yeal Jeung, Jung Man Kim

Institute of Industrial Medicine, College of Medicine, Dong-A University

Doo Hie Kim

*Department of Preventive Medicine & Public Health School of Medicine,
Kyungpook National University*

This study was designed obtain and early detection the workers exposed to excessive copper dust and also to present biological exposure index. The exposed group consisted of 62 male workers at the metallurgy workplaces. To evaluate the degree of individual exposure the copper dust, each personal air sampling was collected. Biological exposures in the exposed group was quantified for the blood and urine copper levels using flameless atomic absorption spectrophotometer. The control group consisted of 70 male adults with the history of nonexposure to copper by the inhalation occupationally.

The average concentration of copper in blood and urine of the exposed group was 49.44 ± 8.90 (29.05-80.63) $\mu\text{g}/\text{dl}$, 39.99 ± 11.04 (29.62-80.63) $\mu\text{g}/\text{l}$ respectively. The average concentration of air borne copper was 0.48 ± 0.31 (0.03-1.18) mg/m^3 . The average concentration of blood and urine copper in the control group was 42.93 ± 5.84 (25.05-57.85) $\mu\text{g}/\text{dl}$, 33.02 ± 13.38 (12.00-82.05) $\mu\text{g}/\text{l}$ respectively.

The difference observed in the average concentration of blood and urine copper of the exposed and control groups was statistically significant separately (blood copper, $p < 0.05$; urine copper, $p < 0.05$). The relationship between the individual exposure concentration of

air borne copper and the concentration of the blood and urine copper was statistically significant, respectively (blood copper, $r=0.54$, $p<0.05$; urine copper, $r=0.37$, $p<0.05$). The relationship between the working duration and the concentration of blood and urine was not statistically significant respectively (blood copper, $r=0.14$; urine copper, $r=0.12$). The relationship between the age and the concentration of blood and urine copper was statistically not significant respectively (blood copper, $r=0.13$; urine copper, $r=-0.06$). The relationship between blood and urine copper concentration in the exposed group was statistically significant ($r=0.62$, $p<0.05$), and the relationship between blood and urine copper concentration in the control group was also statistically significant ($r=0.39$, $p<0.05$).

I. 서 론

인류가 구리를 사용하기 시작한 것은 청동기 시대 부터이며, 지각 중 약 0.01%를 차지하는 환경 중에 널리 분포되어 있는 금속으로(Raffle 등, 1987), 1985년에 세계적으로 생산된 양은 약 810만톤이다(Zenz, 1988).

정상인에게 호흡과 피부로 인한 흡수는 없으며(USEPA, 1980), 식품으로 섭취하는 양은 10-2500 $\mu\text{g}/100$ calories이고, 물로 섭취하는 양은 83 $\mu\text{g}/1$ (범위는 0.61-250 $\mu\text{g}/1$)이다(Snyder 등, 1975). 섭취된 구리는 위와 십이지장에서 섭취량의 1/2이 흡수되게 된다(Sarson 등, 1987). 흡수된 구리는 ceruloplasmin에 결합되어 혈장으로 운반되며(Gubler, 1952), 간장은 ceruloplasmin으로부터 구리를 제공받고, ceruloplasmin과 담즙을 합성한다(Hazellia, 1966). 인체에 흡수된 구리는 하루에 요중으로 0.05mg, 대변으로 3.4mg, 그리고 기타 경로로 0.5mg이 배설된다(Snyder 등, 1975).

구리는 인체의 필수 원소이나 분진 또는 흙의 형태로 과량 폭로되면 건강장애를 일으킨다(Mackison, 1981). 대표적인 건강장애로는 금속열(Gleason, 1986; Henschel 등, 1977; Hackler 등, 1983; Last와 Wallace, 1992), 호흡기 자극(Piscator, 1977; ACGIH, 1986), 금속맛(Whitman, 1962; Askergren와 Mellgren, 1975), 눈의 자극과 각막염(Stokinger, 1981; Rom, 1983), 알레르기성 접촉성피부염(Saltzer와 Wilson, 1968; Raffle 등, 1987) 등이 보고되고 있다. 반복적으로, 장기간

폭로되면 머리카락과 피부의 변색(Lucas와 Ramos, 1974; Henschel 등, 1977; ACGIH, 1986), 비중격 궤양, 천공 그리고 비출혈(Luchsinger와 Unfallverhuet, 1951)이 보고되고 있다.

미국산업위생사전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists; ACGIH)에서는 구리 분진에 대한 허용기준치(threshold limit values; TLV_s) 1mg/m³을 자극을 예방하기 위한 목적으로 설정했으나, 허용기준치를 보완하는데 이용되는 생물학적폭로지수(biological exposure indices; BEI_s)의 제시에 있어, 정상인에서 정상범위를 확실하게 설정하지 못하고 있다는 점, 단순하고 특이적인 분석방법이 없다는 점 등의 이유로 보류하고 있고(ACGIH, 1984), 직업적으로 폭로된 작업자의 생물학적 폭로지수는 특히 허용기준치 부근의 농도에 폭로된 작업자에서 정상인과 뚜렷한 차이가 없었다고 한다(Clausen와 Rastogi, 1977; Triebig와 Schaller, 1984).

따라서, 구리 분진에 폭로된 작업자의 공기중 구리 개인폭로농도와 혈액과 요중 구리의 농도를 분석하여 상호간의 상관관계를 밝히고 실험군과 대조군의 혈액과 요중 구리의 농도 사이에 유의성을 검정함으로써, 생물학적 폭로지수를 제시하고 구리 분진에 폭로되는 작업자의 건강장애 예방 및 향후 이와 관련된 연구에 도움이 되고자 본 연구를 실시하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

1991년 10월 19일에서 1992년 4월 19일까지 약 6개월 동안 경상남도 양산군에 소재하고 있는 모 회사의 야금작업장에서 직업적으로 구리 분진에 폭로되고 있는 62명의 남성 작업자를 실험군으로 선정하였고, 대조군으로는 직업적으로 구리에 폭로된 기왕력이 없는 성인 남성 70명을 선정하였다. 실험군의 평균연령은 29 ± 7.93 (21-54)세였고, 대조군은 37 ± 9.56 (24-58)세였다.

2. 시료포집 및 분석방법

가. 공기시료

작업자의 구리 개인폭로농도는 개인공기시료포집기(personal air sampler, DuPont ALPHA-1)를 이용하여 미국국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health; NIOSH)에서 제시하는 분석 방법 7029(Eller, 1987)에 준하여 다음과 같이 공기시료를 포집하였다.

개인 공기시료포집기의 유량을 분당 21 (21/min)로 설정하고 공기시료를 포집할 여과기(mixed cellulose ester, SKC 225-5)가 들어 있는 37mm 카세트 홀데에 개인공기시료포집기를 연결시킨 후, 작업자의 호흡기 위치에 부착시켜 작업주기(6-8시간)동안 공기시료를 포집하였다.

여과지에 포집된 공기시료의 구리분석은 NIOSH 분석방법 7029에 의거해 원자흡광광도계(atomic absorption spectrophotometer, Shimadzu AA-670)을 이용하였다.

나. 혈액과 요 시료

혈액(혈청)의 유기성분은 구리농도의 분석에 유의한 영향이 없으나, 요중의 구리 농도 측정에는 요중의 무기성분으로 인한 구리농도의 10% 감소가 있게 된다(Dawson 등, 1968).

따라서 본 연구에서는 요중 구리 농도의 측정에 사용한 표준용액에 Dawson 등이 제시한 무기염을 투여하여 분석을 수행하였다. 즉, 100ml 당 구리 $6 \mu\text{g}$ ($6 \mu\text{g Cu}/100\text{ml}$)이 들어있는 표준용액에 정상인 요중에 들어 있는 전해질을 등가농도로 투여하여 이용하였다(요의 등가용액의 조성: NaCl, 5.08g/l; KCl, 2.86g/l; CaCO_3 , 0.312g/l;

$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.418g/l; H_2SO_4 g/l(98%), 0.67ml/l; HCl(conc.), 8.7ml/l; $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, 3.09g/l).

1) 혈액시료

폭로군과 대조군의 혈액은 진공 채혈기(Becton Dickinson Vacutainer)을 이용하여 상온의 정맥부에서 약 10ml의 전혈을 채혈하였다. 채혈한 혈액시료는 냉장고에 보관한 후에 채혈한 시간으로부터 24시간 이내에 1% Triton-X 100용액으로 9배 희석하여 혈액중의 구리농도를 원자흡광광도계로 분석하였다.

2) 요 시료

폭로군과 대조군의 요는 산으로 세척한 폴리에틸렌 용기에 모아서 요 11당 진한 염산(HCl) 8.7ml로 산성화시켰으며(Baselt, 1980), 요중의 구리 농도는 원자흡광광도계를 이용하여 분석하였다.

다. 분석조건

공기시료, 혈액과 요 시료의 구리농도는 원자흡광광도계를 이용하였고 분석 조건은 건조(150°C 에서 30초), 회화(500°C 에서 30초), 원자화(2300°C 에서 4초), 냉각(20°C 에서 40초)이었고, 기계의 조건은 파장이 324.8nm, 슬릿의 폭이 0.5nm, 램프의 전류가 3mA, 측정모드는 B.G.C. 모드이었다. 분석에 이용한 구리의 표준검량곡선은 그림 1과 같다.

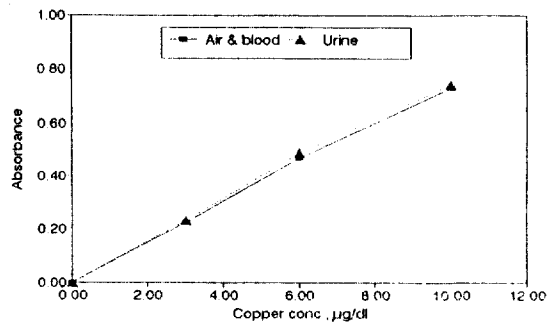


Fig. 1. Standard curve for air, blood and urine copper.

Ⅲ. 성 적

1. 폭로군과 대조군의 연령에 따른 혈액과 요 중 구리의 농도.

폭로군과 대조군은 3개의 연령군 즉, 20-29세, 30-39세, 40세 이상으로 구분하여 각가의 연령군에 따른 혈중 및 요중 구리의 농도를 분석한 결과를 제시하면 표 1과 같다.

폭로군에서 혈중 구리의 농도는 40세 이상의 연령군에서 57.12 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 가장 높았다. 다음으로 20-29세 연령군, 30-39세 연령군의 순이었고 요 중 구리의 농도는 역시 40세 이상의 연령군에서 43.09 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 가장 높았고, 다음으로 20-29세 연

령군, 30-39세 연령군의 순이었다. 대조군에서 혈중 구리의 농도는 40세 이상의 연령군에서 43.02 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 높았고, 다음으로 30-39세 연령군 20-29세 연령군의 순이었고, 요중 구리의 농도는 30-39세 연령군에서 34.57 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 가장 높았고 다음으로 20-29세 연령군, 40세 이상 연령군의 순이었다.

폭로군과 대조군 모두에서 연령군에 따른 혈중 및 요중 구리 평균농도의 차이는 유의성이 없었다.

폭로군과 대조군에서 연령과 혈중 및 요중의 구리농도와와의 관련성을 알아보기 위해 상관분석을 실시하였으나 분석결과, 연령과 혈중 구리 농도사이에는 폭로군과 대조군 모두에서 상관관계가 없었으며(폭로군 $r=0.13$; 대조군, $r=-0.02$),

Table 1. Copper concentrations in whole blood and urine by age.

Group	Age	N	Whole blood, μ/dl Urine, μ/dl	
			Mean \pm S.D. (Range)	Mean \pm S.D. (Range)
Exposed	20-29	33	49.10 \pm 8.72 (29.05-69.21)	41.38 \pm 13.14 (27.62-95.40)
	30-39	25	48.78 \pm 9.40 (32.37-80.63)	37.65 \pm 8.20 (27.92-62.09)
	40 \leq	4	57.12 \pm 2.99 (52.83+59.66)	43.09 \pm 4.18 (37.65-47.82)
	Total	62	49.44 \pm 8.90 (29.05+80.63)	39.99 \pm 11.04 (27.62-95.41)
Control	20-39	25	43.04 \pm 7.80 (25.05-57.85)	32.10 \pm 12.26 (12.00-53.80)
	30-39	25	42.21 \pm 4.62 (33.39-53.34)	34.57 \pm 14.72 (18.70-82.50)
	40 \leq	20	43.62 \pm 4.89 (33.03-51.75)	32.23 \pm 13.31 (16.50-66.50)
	Total	70	42.93 \pm 5.84 (25.05-57.85)	33.02 \pm 13.38 (12.00-82.50)

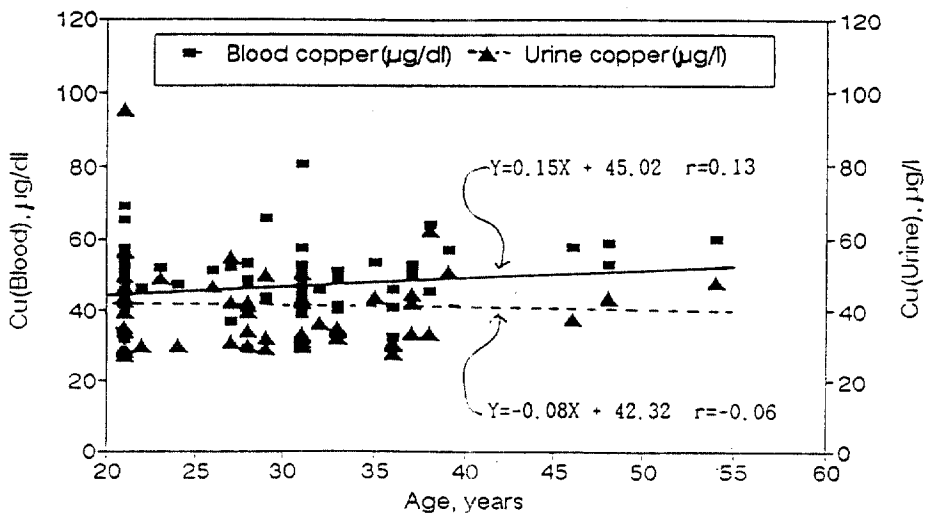


Fig. 2. Copper concentrations in whole blood and urine by the age of exposed group.

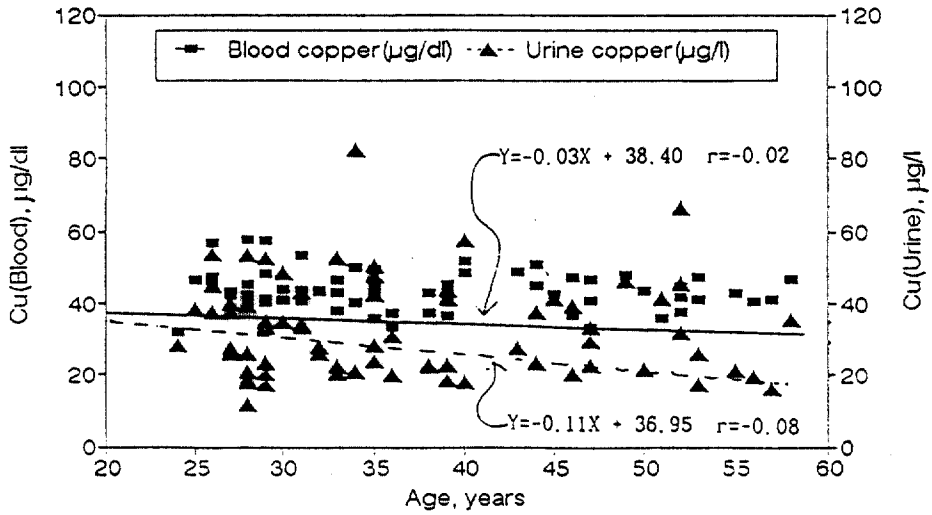


Fig. 3. Copper concentrations in Whole blood and urine of the age of control group.

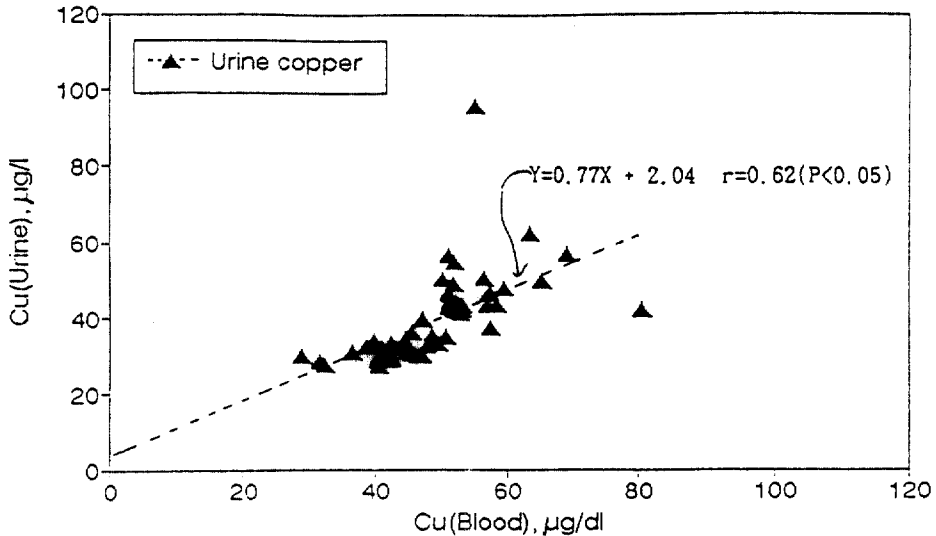


Fig. 4. Copper concentrations of urine by the whole blood in exposed group.

연령과 요중 구리농도사이에도 양군에서 역시 상관관계가 없었다(폭로군, $r = -0.06$; 대조군, $r = -0.08$). 폭로군과 대조군에서 각각 연령에 따른 혈중 및 요중 구리의 분포는 그림 2, 그림 3과 같다.

폭로군과 대조군의 혈중 및 요중 구리 평균농도의 차이는 평균치 검정(t-검정)을 실시한 결과 혈중 및 요중 구리평균농도사이에는 모두 양군사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 폭로군과 대조군에서 혈중 구리농도에 따른 요중 구리농도

의 분포는 그림 4, 그림 5와 같다.

2. 근속연수에 따른 혈액과 요중 구리의 농도

근속연수를 12개월 이하, 13-24개월, 25개월 이상의 3개 군으로 구분하여 혈중 및 요중의 구리농도를 제시하면 표 2와 같다.

혈중 구리의 농도는 25개월 이상의 군으로 50.62 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 가장 높았고, 다음으로 12개월 이하의 군, 13-24개월 군의 순이었다. 요중 구리의 농도는 12개월 이하의 군에서 41.02 $\mu\text{g}/\text{l}$ 로 가장 높았

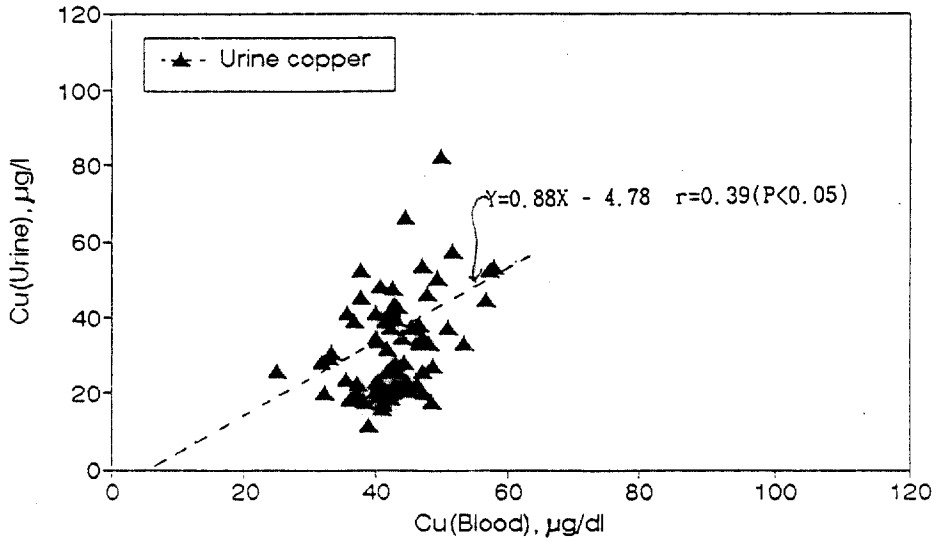


Fig. 5. Copper concentrations of urine by the whole blood in control group.

고, 다음으로 25개월 이상의 군 13-24개월 군의 순이었다. 그러나 분산분석을 실시한 결과 유의한 차이가 없었다.

근속연수에 의한 혈중 및 요중 구리의 분포는 그림 6과 같다.

Table 2. Copper concentrations of the exposed in whole blood and urine by the duration of working.

Duration	N	Whole blood, µ/dl	Urine, µ/dl
		Mean±S.D. (Range)	Mean±S.D. (Range)
≤12 Mos.	31	49.41±9.56 (31.76-80.63)	41.02±13.63 (27.62-95.41)
13-24	16	48.38±8.88 (29.05-65.26)	37.09± 5.99 (30.04-49.74)
25≤	15	50.62±7.88 (32.37-63.58)	40.96± 9.01 (27.92-62.09)
Total	62	49.44±8.90 (29.05-80.63)	39.99±11.04 (27.62-95.11)

3. 작업공정에 따른 공기중 구리의 개인폭로농도와 혈액 및 요중 구리의 농도

연구 대상으로 선정한 야금작업장의 공정을 배합(mixing), 성형(press), 소결(cryatal) 및 그외의 작업 공정(others)으로 구분하였고, 작업공정에 따른 공기중, 혈중 및 요중 구리의 평균 농도는 표 3과 같다.

표 3에서 제시된 바와 같이 작업공정별 공기중 구리의 평균 농도는 소결이 0.66mg/m³으로 가장 높았고, 다음으로 성형, 배합, 기타 작업공정 순이었고 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 혈중 구리의 농도는 배합이 51.18µg/dl으로 가장 높았고, 다음으로 성형, 소결, 기타 작업공정 순이었으며, 요중 구리의 농도는 배합이 42.11µg/l로 가장 높았고, 다음으로 성형, 소결, 기타 작업공정의 순이었으나 모두 유의한 차이가 없었다.

Table 3. Copper concentrations of the exposed group in air, whole blood and urine by the workplaces.

Workplaces	N	Air, mg/m ³	Whole blood, µ/dl	Urine, µ/dl
		Mean±S.D. (Range)	Mean±S.D. (Range)	Mean±S.D. (Range)
Mixing	11	0.53±0.29(0.19-0.94)	51.18±12.21(38.70-12.21)	42.11±1.91(30.24-95.42)
Press	18	0.58±0.35(0.03-1.18)	50.98± 6.60(40.37-65.48)	41.30±0.79(27.62-56.45)
Crystal	12	0.66±0.24(0.12-0.98)	50.96± 9.07(32.67-69.21)	40.48±0.85(27.92-56.74)
Others	21	0.28±0.21(0.04-0.88)	46.34± 8.35(29.05-63.58)	37.94±0.99(28.64-62.09)
Total	62	0.48±0.31(0.03-1.18)	49.55± 8.90(29.05-80.63)	39.99±11.04(27.62-95.41)

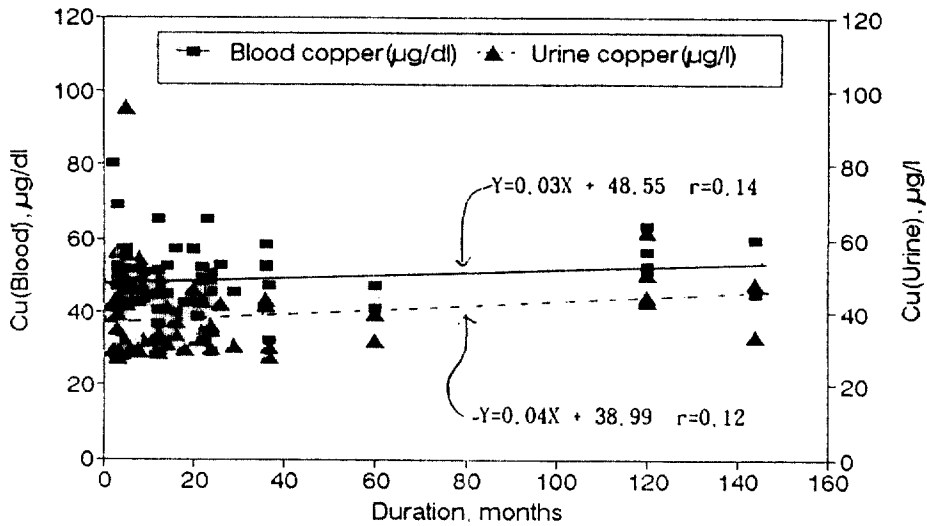


Fig. 6. Copper concentrations of the exposed in whole blood and urine by the duration of working.

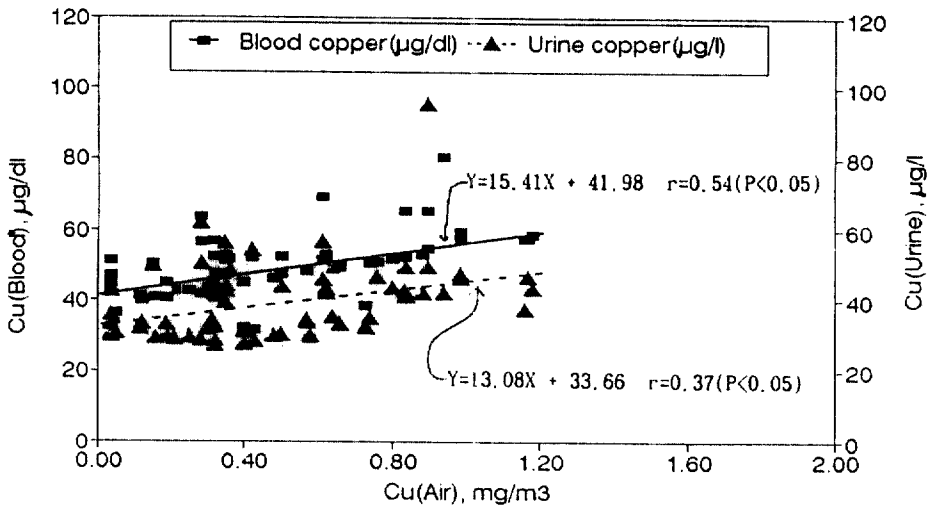


Fig. 7. Copper concentrations in whole blood and urine by air copper levels.

4. 공기중 구리의 개인 폭로농도와 혈액 및 요 중 구리의 농도

폭로군의 공기중 구리의 개인 폭로농도는 0.1mg/m³이하, 0.11-0.30mg/m³, 0.31-0.60mg/m³, 0.61-0.90mg/m³, 0.91mg/m³이상의 5개 농도 수준으로 구분하여 각각의 농도수준에 따른 혈중 및 요중 구리의 농도를 분석한 결과는 표 4와 같다.

혈중 구리의 농도는 공기중 구리의 농도수준이

증가함에 따라 증가하는 경향을 보였으며, 요중 구리의 농도 역시 증가하는 양상을 보였다.

공기중 구리의 농도수준에 따른 혈중 및 요중 구리 평균농도의 차이는 모두 유의성이 있었다(p < 0.05).

공기중 구리의 농도와 혈중 및 요중 구리농도 사이의 관련성을 알아보기 위해 상관분석을 실시하였다. 공기중 구리농도에 따른 혈중 및 요중 구리의 분포는 그림 7과 같다. 분석 결과 공기중 구리의 농도와 혈중 및 요중 구리 농도사이에는 모

Table 4. Copper concentrations of exposed group in whole blood and urine by the level.

Airlevel, mg/m ³	N	Whole blood, μ /dl	Urine, μ /dl
		Mean \pm S.D. (Range)	Mean \pm S.D. (Range)
≤ 0.1	6	44.74 \pm 4.84 (36.65-51.13)	34.11 \pm 4.87 (30.21-42.85)
0.11-0.30	12	45.69 \pm 7.37 (39.99-63.58)	36.91 \pm 10.20 (28.92-62.09)
0.31-0.60	22	46.25 \pm 7.35 (29.05-56.98)	37.69 \pm 08.63 (27.62-56.45)
0.61-0.90	16	53.75 \pm 7.36 (38.70-69.21)	46.10 \pm 14.36 (32.69-95.40)
0.91 \leq	6	61.83 \pm 9.26 (57.15-80.63)	44.13 \pm 3.78 (37.65-47.82)
Total	62	49.44 \pm 8.90 (29.05-80.63)	39.99 \pm 11.04 (27.62-95.11)

두 유의한 상관관계가 있었다($p < 0.05$).

IV. 고 찰

구리는 환경중에서 자연적으로 유리된 금속으로 존재하지만, 일반적으로 인간이 생활에서 사용하는 대부분의 구리는 chalcocite, chalcopyrite, bornite, enargite 등과 같은 황화물 광석으로부터 얻어진다(Stokinger, 1981; Parmeggiani, 1983). 따라서 구리의 광석형태가 다양하기 때문에 야금술에 따라서 많은 차이가 있게 된다.

일반적으로 야금과정은 분쇄, 부유선광에 의한 농축, 황을 제거하는 베소(600-800°C), 그리고 구리를 추출하기 위한 용융공정(1400-1600°C) 등이 있다. 용융공정에서 얻어진 용융물은 황화물 형태로서 구리를 30-35% 함유하고 있어 전로에서 공기를 주입하여 황을 제거하고 다시 규산 플럭스의 주입공정을 통하여 철을 산화 슬래그로 제거한다. 이후 반사로에서 활성탄 또는 코크스 정제 또는 전기분해를 통하여 순수한 구리가 얻어지게 된다(Stokinger, 1981; Parmeggiani, 1983). 이와 같이 여러 과정을 통하여 얻어진 구리는 높은 전기전도성 높은 열전도성, 구조, 압축

성형, 압연의 용이함, 구리의 낮은 부식율, 뛰어난 합금성, 아름다운 외관, 다른 중금속에 비해 인체에 비교적 낮은 독성 등의 이점 때문에 다양한 용도로 사용되고 있다.

산업장에서 구리분진 및 흠에 폭로되는 작업자는 구리를 제련, 용융, 연마, 용접하는 작업 그리고 구리분말과 화합물을 포장하는 작업, 구리판을 판금하는 작업, 구리분말을 체질(sieving)하는 작업, 전기도금, 살균제 분무, 석판인쇄 안료제조, 땀질(soldering), 분쇄, 배합, 성형, 소결하는 작업 등에서 작업하는 작업자이다(Luxon, 1972; Askergeren와 Mellgren, 1975; Henschel 등, 1977).

정상인은 하루에 2-5mg의 구리를 섭취하고 섭취한 구리중 약 30% 내지 50%을 흡수하며, 흡수된 구리의 약 80%가 담즙으로 배설되고 약 15%은 장으로 돌아가게 되고, 약 4%의 요중으로 배설된다(Hazelring, 1966). 혈액으로의 구리 흡수는 용해성을 조장하는 위장의 산성상태에서 이루어지게 된다. 혈액에서 구리는 2가지 형태로 존재하게 되고 평형이 되었을 때 혈청 구리의 약 93%가 ceruloplasmin에 존재하게 되고, 7%은 알부민과 아미노산-결합부위에 존재하게 된다. 조직으로 운반되는 구리는 혈청 알부민에 결합된 구리이며 운반된 구리는 간장, 뇌, 근육에 저장된다. 적혈구에서 구리의 60%은 erythrocuprein에 결합되어 존재하고 있고, 나머지는 불안정한 형태로 존재한다(Bush, 1956). 정상인에서 추정되는 신체부하는 약 72mg이고, 그중 연조직에 62mg이고 전혈에는 5.6mg(혈청에 3.5mg, 적혈구에 2.1mg)의 구리가 존재한다(Snyder 등, 1975).

금성이든 만성이든 구리에 의한 건강장해의 기전은 산화성 스트레스로부터 세포를 방어하는 sulfhydryl groups, 특히 glutathione 환원효소의 억제작용에 기인한 것이다(Metz, 1969; Deiss 등, 1970). 구리 분진과 흠에 폭로되면 오한, 근육의 쭈뼛, 오심, 열, 기도 건조, 기침, 허약 및 피로 증상을 동반한 금속열이 발생하는데(Baselt, 1980; Raffle 등, 1987; Ellenhorn와 Barceloux, 1990; Last와 Wallace, 1992), 폭로와 증상발현의 시간 간격은 약 5시간 정도이고 대체적으로 24-48시

간 동안 지속되며 입자의 크기가 중요한 요인이 된다(Proctor와 Hughes, 1978). 구리는 자극성이 있기 때문에(Mackison 등, 1981), 호흡기를 자극하고 알레르기성 접촉성 피부염을 일으킨다(Piscator, 1977). 구리 분진과 흡에 폭로되면 불쾌한 맛 또는 금속 맛을 경험하게 되는데, 이것은 폭로를 제한해야 하는 경고의 단계라고 한다(Askergrén와 Mellgren, 1975). 구리 분진과 흡의 기타 영향으로는 비중격 궤양, 천공과 출혈, 피부와 머리카락의 변색(초록색), 눈의 자극과 각막염, 백혈구증, 빈혈 등이 있다.

한국 그리고 영국, 독일연방공화국, 소련, 미국(ACGIH)에서는 구리 분진에 대한 허용기준치를 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 설정하고 있고(Butler, 1979), 미국의 산업안전보건국(Occupational Safety and Health Administration; OSHA)에서는 1978년 이전까지 사용했던 구리 분진에 대한 허용폭로한계치(permissible exposure limits; PEL_s) $1\text{mg}/\text{m}^3$ 을 $10\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 다시 설정하였다(Stokinger, 1981). ACGIH에서 허용기준치를 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 설정한 근거는 구리 분진으로 인한 자극을 예방하자는 데 있다. 그러나, Weir(1979)은 구리 분진에 대한 허용기준치 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 을 강력히 비평했고, 구리 분진을 TLV $10\text{mg}/\text{m}^3$ 인 불쾌성 총분진으로 평가해야 한다고 주장하였고, Gleason(1968)은 개인폭로농도로 측정된 구리 분진의 측정치 $0.12\text{mg}/\text{m}^3$ 에서 자극에 대한 작업자의 불평이 있기 때문에 구리 분진에 대한 TLV를 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 감소시켜야 한다고 주장했다. 허용기준치라는 것은 공기중 오염물질의 농도로서 거의 모든 작업자가 매일 이 농도에 반복적으로 폭로되더라도 건강장해가 발생하지 않은 조건이며 잠재적 건강장해를 제어하기 위한 지침 또는 권고라고 ACGIH은 정의하고 있다. 그러면, 허용기준치는 산업장에서의 건강장해 조사, 인간과 동물을 대상으로 한 실험 연구, 그리고 가능한 경우에는 이 세 가지에서 이용할 수 있는 최선의 정보에 기초를 두어야 한다. 그러나, ACGIH의 허용기준치 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 은 자극을 예방하기 위해 설정한 것이고, OSHA의 허용폭로한계치 $10\text{mg}/\text{m}^3$ 역시 눈, 코, 기도, 피부에 경미한 자극을 예방하기 위해 설정한 것이다(Pau-

stenbach, 1985).

지금까지 보고된 연구자료에 의하면 구리 분진의 허용기준치 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 이하의 농도인 $0.075-0.120\text{mg}/\text{m}^3$ 의 구리 분진 폭로작업자는 코의 건강장해와 금속열(NRC, 1977; Mackison 등, 1981), $0.6-1.0\text{mg}/\text{m}^3$ 에 폭로된 작업자에서는 경미한 용혈성 빈혈 등이 보고되고 있다(Finelli 등, 1981). 본 연구에서는 건강장해에 대한 작업자가 호소할 건강장해로는 알레르기성 접촉성 피부염, 비출혈, 금속 맛, 호흡기 자극, 금속열의 순이었다. 현재까지 연구에 의해 보고된 건강장해를 고려해 볼 때, 구리 분진에 대한 허용기준치와 허용폭로한계치는 구리 분진에 폭로되는 작업자의 건강장해를 예방하는데 어느 정도의 문제점을 가지고 있다. 오랜동안 공기감시(air monitoring)은 산업장에서 화학물질에 폭로되는 작업자의 폭로농도를 평가하는 일차적 수단이었다. 그러나, 공기감시에 의한 평가방법은 호흡기 경로에 의한 폭로농도만을 고려하고 흡입한 공기를 통해 장기로 흡수되는 화학물질에 대해서라도, 폭로된 작업자의 진정한 흡수량을 제시하지 못한다(Sheldon 등, 1986). 이러한 관점에서 볼 때, 구리 분진의 평가에 있어 특정 시간에 작업자에게서 채취한 생물학적 시료에서 해당 화학물질에 대한 적합한 측정인자를 측정하여 공기중 오염물질의 폭로농도와 잠재적 건강장해를 평가하고 건강장해의 조기 발견에 이용되는 생물학적 감시(biological monitoring)은 중요한 의미를 가진다.

미국에서는 구리 분진에 폭로되는 작업자의 건강장해를 예방하기 위해 혈액과 요중 구리 농도로 평가했었다(Gafafer, 1964). 그러나, WHO(1986)은 구리 분진에 폭로되는 작업자의 평가에 있어 혈액과 요중 구리의 생물학적 감시는 신뢰성이 없다고 하여 공기중 구리 분진의 공기감시가 더 타당한 평가방법이라고 한다. ACGIH에서는 공기감시에 의한 평가방법을 보완하는 방법으로 생물학적 감시에 의한 평가방법을 언급하고 있다.

공기감시농도와 생물학적 감시농도의 상관관계를 약화시킬 수 있는 요인으로는 폭로농도, 폭로 경로, 화학물질의 물리적 형태와 신체적 작업부

하 등의 산업환경요인, 화학물질의 흡수, 분포, 대사, 배설 등의 인체요인, 그리고 연구에 참여시킨 작업자의 수, 연령, 작업환경 등의 연구요인이 있다(Droz, 1989).

상기에서 언급한 문제점을 고려하여 야금작업장에서 구리분진에 폭로되는 작업자의 구리 분진의 개인폭로농도와 생물학적 감시의 측정인자에 영향을 줄 수 있는 요인으로 연령, 작업환경(작업공정을 중심으로), 근속연수, 폭로수준의 4가지 요인을 고려하였다.

폭로군과 대조군을 3개의 연령군으로 구분하였을 때 혈액과 요중 구리평균농도의 차이에는 양군에서 모두 유의성이 없었다. 연령과 혈중 및 요중 구리농도 사이의 상관관계는 양군에서 모두 상관관계가 없었다. 폭로군과 대조군의 혈중 및 요중 구리농도사이에는 유의한 상관관계가 있었으며, 대조군에서도 역시 유의한 상관관계가 있었다. 양군에서 이러한 결과의 원인으로는 혈중 구리가 간장으로 운반되어 간장에서는 담즙을 합성하고 합성된 담즙이 장으로 배설되어 요중으로 배설된다는 것을 의미하고 혈중 구리의 농도가 높을 때에는 요중으로 배설되는 구리의 농도가 더 높아진다는 것을 의미한다.

근속연수를 3개의 군으로 구분하여 이에 따른 혈액과 요중 구리평균농도사이에는 모두 유의성이 없었고 근속연수와 혈중 및 요중 구리농도사이에는 상관관계가 없었다. 이러한 연구결과로 볼 때, 인체에 흡수된 구리는 배설이 잘 이루어지고 반감기가 짧다는 것을 알 수 있으며 구리의 반감기가 약 1개월이라는 과거의 연구자료와 일치한다(Last, 1986). 구리는 반감기가 짧기 때문에 혈중 및 요중 구리의 농도는 현재 또는 가장 최근의 구리 분진 폭로농도를 반영하기 때문에 시료포집시기는 중요한 의미를 가지며 ACGIH의 TLV_v에서 고려해 볼 때 가장 적합한 시료포집시기는 주작업시작시간(beginning of workweek) 또는 주작업종료시간(end of workweek)이다.

작업환경에 의한 영향을 본 연구에서는 작업공정에 의한 구리의 개인폭로농도와 혈액 및 요중 구리의 농도로 평가하였는데, 작업공정에 따른 공기중 구리의 평균농도사이에는 유의성이 있었

으나, 혈중 및 요중 구리의 평균농도사이에는 유의성이 없었다. 이러한 연구결과를 고려해 볼 때, 작업공정의 평균 농도인 구리 분진의 단위작업장 농도에는 차이가 있을지라도 동일한 작업공정에서 작업하는 작업자 간에 구리 분진의 개인폭로 농도에 차이가 있어 작업공정에 따른 혈중 및 요중 구리평균농도사이엔 차이가 없어진 것으로 사료된다. 구리 분진에 폭로되는 작업자에 대한 허용기준치의 초과 여부를 평가할 때 동일한 작업공정에서 작업하는 작업자에 대해서라도 작업자가 작업 중 실제로 폭로되는 농도인 개인폭로농도에 기초를 두고 평가해야 한다는 것을 알 수 있다(Mackison 등, 1981).

공기중 구리의 개인 폭로농도를 5개의 농도수준에 따른 혈액 및 요중 구리의 평균농도사이엔 유의성이 있었고, 공기중 구리의 개인폭로농도와 혈중 구리 농도사이엔 상관관계가 있으며, 공기중 구리의 개인폭로농도와 요중 구리농도사이엔 역시 상관관계가 있었다. 생물학적 감시에 이용하는 생물학적 측정 인자(biological determinant)으로 폭로농도와 상관관계가 있어야 하고 물질대사가 이루어지지 않은 화학물질인 경우에는 원인화학물질이 폭로농도와 더 관련성이 있으므로(Droz, 1989) 구리 분진에 대한 생물학적 측정인자로는 구리 분진의 폭로농도와 상관관계가 있는 혈액과 요중 구리가 타당하다고 생각된다.

본 연구에서 구리 분진에 폭로된 작업자의 공기감시에 의한 폭로농도는 $0.48 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었고, 생물학적 감시에 의한 혈중 구리의 농도는 $49.44 \pm 8.90 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었으며 요중 구리의 농도는 $39.99 \pm 11.04 \mu\text{g}/\text{l}$ 이었다. 대조군의 혈중 구리 농도는 $42.93 \pm 5.84 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고 요중 구리의 농도는 $33.02 \pm 13.38 \mu\text{g}/\text{l}$ 이었다.

Wagner(1975)에 의하면 공기중 구리의 농도가 $30-40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 인 구리 용융 작업자의 요중 구리농도는 평균 $79 \mu\text{g}/\text{l}$ (최고, $1145 \mu\text{g}/\text{l}$), Clausen와 Rastogi(1977)에 의하면 $0.32 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 공기중 구리농도에 폭로된 작업자의 혈중 구리농도는 $82 \pm 46 \mu\text{g}/\text{dl}$ 으로 대조군의 혈중 구리농도 $82 \pm 26 \mu\text{g}/\text{dl}$ 와 유의한 차이가 없었다고 한다. 보고된

연구자료에 의하면 혈중 구리의 정상치(normal value)은 Chuttani 등(1965)에 의하면 217 ± 52 Kubota 등(1968)에 의하면 89, Piscator(1977)에 의하면 100, Sumino 등(1975)에 의하면 110 ± 24 , Hecker 등(1974)에 의하면 도시에서 100 ± 45 이었고 농촌에서 99 ± 34 , Butt 등(1964)에 의하면 71, 10, Eller(1987)에 의하면 100, Clausen과 Rastogi(1977)에 의하면 $83 \pm 26 \mu\text{g/dl}$ 이었고 요중 구리의 정상치는 Stokinger(1981)에 의하면 33, Butler 등(1956)에 의하면 18, Scheinberg와 Sternlieb(1960)에 의하면 28.9, Snyder 등(1975)에 의하면 33.33, Hecker 등(1974)에 의하면 34, Dawson 등(1968)에 의하면 34.69, Cohen(1974)에 의하면 12, Richterich와 Colomb에 의하면 18.67-46.67 $\mu\text{g/l}$ 이었다. 본 연구에서 혈중 구리농도의 정상치는 현재까지 보고된 연구결과의 농도보다 낮은 $42.93 \pm 5.84 \mu\text{g/l}$ 이었으며, 연구자에 따라 상당한 차이를 보이고 있는데 이러한 원인으로는 혈중 구리라는 것이 생물학적인 측정치이기 때문에 국가, 인종, 주거환경에 영향에 따라 다를 수 있고 연구자마다 혈중 구리의 분석에 이용한 시료의 전처리 절차나 분석방법이 상이했기 때문이라고 생각된다. 대조군의 혈중 구리농도가 연구자에 따라 상이한 차이를 보이고 있는 반면에 요중 구리의 농도는 연구자에 따라 차이가 크지 않았으며, 본 연구의 요중 구리농도의 정상치는 Stokinger, Scheinberg와 Sternlieb, Snyder 등, Hecker 등, Dawson 등이 보고한 정상치와 유사한 연구결과를 보였다.

따라서, 혈중 및 요중 구리농도는 구리분진에 폭로되는 작업자의 생물학적 감시와 적합하며, 공기감시에 의한 평가방법을 보완할 때에는 구리분진의 개인 폭로농도에 기초를 둔 생물학적 감시를 하여야 하며 생물학적 시료의 시료포집시키는 주작업 시작시간 또는 주작업 종료시간이 적합하다고 생각된다. 혈중 구리의 경우 정상치의 범위가 연구자에 따라 큰 차이를 보이고 있기 때문에 차후에 혈중 구리농도의 분석과 관련된 표준방법을 통해 광범위한 연구가 수행되어야 하겠다. 본 연구에서 폭로농도와 혈중 및 요중 구리농도 사이에 상관관계가 있었기 때문에, 혈중 및 요

중 구리를 생물학적 폭로지수로 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

V. 요 약

구리 분진에 과다 폭로되는 작업자를 조기 발견하고 생물학적 폭로지수를 제시하고자, 폭로군으로 야금 작업장에서 62명의 남성 작업자를 선정하였다. 구리에 폭로되는 작업자의 개인폭로농도를 평가하기 위해, 개인 공기 시료포집방법을 이용했다. 폭로군에서 생물학적 폭로는 원자흡광광도계를 이용하여 혈액과 요중의 구리농도로 평가하였다. 대조군으로는 직업적으로 구리에 폭로된 기왕력이 없는 성인 남성 70명을 선정하였다.

폭로군의 혈액에서 구리의 평균 농도는 $49.44 \pm 8.90 \mu\text{g/dl}$ 이었고, 요에서 구리의 평균농도는 $39.99 \pm 11.04 \mu\text{g/l}$ 이었다. 공기중 구리의 평균농도는 $0.48 \pm 0.31 \text{mg/m}^3$ 이었다. 대조군의 혈액에서 구리의 평균농도는 $42.93 \pm 5.84 \mu\text{g/dl}$ 이었고, 요에서 구리의 평균농도는 $33.02 \pm 13.38 \mu\text{g/l}$ 이었다.

폭로군과 대조군의 혈중 및 요중 구리의 평균농도사이에는 모두 유의한 차이가 있었다. 양군에서 연령과 혈중 구리 농도 및 요중 구리의 농도 사이에는 모두 상관관계가 없었다. 폭로군의 혈중 구리와 요중 구리의 농도사이에는 상관관계가 있었고($r=0.62$), 대조군의 혈중 구리농도와 요중 구리의 농도사이에는 상관관계가 있었다($r=0.39$). 근속연수에 따른 혈중 및 요중 구리평균농도사이에는 모두 유의한 차이가 없었으며, 근속연수와 혈중 및 요중 구리농도사이에는 모두 상관관계가 없었다. 작업공정에 따른 공기중 구리 평균농도사이에는 유의한 차이가 있었으나, 혈중 및 요중 구리평균농도사이에는 유의한 차이가 있었으며, 공기중 구리의 개인폭로농도와 혈중 구리농도 및 요중 구리농도 사이에는 모두 상관관계가 있었다(혈중 구리, $r=0.54$ 요중 구리, $r=0.37$).

참 고 문 헌

- ACGIH: *Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the work environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85*, American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc., Ohio, 1984, pp. 59-60.
- ACGIH: *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*, 5th ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc., Ohio, 1986, pp. 146.
- Askergren A, Mellgren M: *Changes in the nasal mucosa after exposure to copper salt dust; A preliminary report*, *Scand. J. Work Environ. Health*, 1: 45, 1975.
- Baselt RC: *Biological monitoring methods for industrial chemicals*, Biomedical Publications, California, 1980, pp. 88-92.
- Butler ET, Newman GE, *J. Clin. Pathol.*, :9: 157, 1956; cited from Clayton GD and Clayton FE, *Patty's Industrial hygiene and toxicology Volume 2A; Toxicology*, 3rd Revised ed., A Wiley-Interscience Publications, New York, 1981, pp. 1620-1630.
- Butler JD: *Air pollution chemistry*, Academic Press, New York, 1979, pp. 4-33.
- Butt EM, Nasbaum RE, Gilmour TC, Didio SL and Sister Mariano: *Trace metal levels in human serum and blood*, *Archives of Environmental Health*, 8: 52-57, 1964.
- Bush JA: *J. Lab. Med.*, 47: 898, 1956; cited from Clayton GD and Clayton FE, *Patty's Industrial hygiene and toxicology Volume 2A; Toxicology*, 3rd Revised ed., A Wiley-Interscience Publications, New York, 1981, pp. 1620-1630.
- Carson BL, Ellis III HV, McCann JL: *Toxicology and biological monitoring of metals in humans; Including feasibility and need*, Lewis Publishers Inc., 1986, pp. 93-98.
- Chuttani HK, Gupta PS, Gulati S, Gupta DN: *Copper sulphate poisoning*, *Am. J. Med.*, 39: 849, 1965.
- Clausen J, Rastogi SC: *Heavy metal pollution among autoworkers. II; Cadmium, chromium, copper, manganese, and nickel* *British Journal of Industrial medicine*, 34: 216-217, 1977.
- Cohen SR: *A review of the health hazards from copper exposure*, *Journal of Occupational Medicine*, 16: 621-624, 1974.
- Cralley LJ, Cralley LV: *Patty's Industrial hygiene and toxicology Volume III, 3A, 2nd ed.; Theory and rationale of industrial hygiene practice*, A Wiley-Interscience Publications, New York, 1985, pp. 153-188.
- Dawson JB, Ellis DJ, Newton-John H: *Direct estimation of copper in serum and urine by absorption spectroscopy*, *Clic. Chim. Acta.*, 21: 33-42, 1968.
- Deiss A, Lee GR, Cartwright GE: *Hemolytic anemia in Wilson's disease*, *Ann. Intern. Med.*, 73: 413, 1970.
- Droz PO: *Biological monitoring I; Sources of variability in human response to chemical exposure*, *Applied Industrial Hygiene*, 4 (1): 20-24, 1989.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG: *Medical dictionary; Diagnosis and treatment of human poisoning*, Elsevier, New York, 1990, pp. 879-880.
- Eller PM: *NIOSH Manual of analytical methods*, 3rd ed., U.S. Department of Health and Human Services, Ohio, 1987, pp. 7029: 1-4.
- Eller PM: *NIOSH Manual of analytical methods*, 3rd ed., U.S. Department of Health and Human Services, Ohio, 1987, pp. 8005: 1-5.
- Finelli VN, Boscolo P, Salimei E, Messineo A, Carelli G: *Anemia in men occupationally exposed to low levels of copper*, *CEP Consult Ltd.*, Edinburgh, 1981, pp. 475-478.
- Gafafer WM: *Occupational diseases; A guide to their recognition*, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, 1964, pp. 125-126.
- Gleason RP: *Exposure to copper dust*, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 29: 461-462, 1968.
- Gubler CJ: *Studies on copper metabolism IX; The transportation of copper in blood*, *J Clin Invest.* 32: 405, 1952.
- Hackler R, Moore L, Armstrong C: *An outbreak of metal fume fever; Diagnostic use of urinary copper and zinc determinations*, *J. med.*, 25: 886-888, 1983.
- Hazlering JB: *Am. J. Physiol.*, 211: 1075, 1966; cited from Clayton GD and Clayton FE, *Patty's Industrial hygiene and toxicology Volume 2A; Toxicology*, 3rd Revised ed., A Wiley-Interscience Publications, New York, 1981, pp. 1620-1630.
- Hecker LH, Allen HE, Dinman BD, Neel JV: *Heavy metal levels in acculturated and unacculturated populations*, *Arch. Environ. Health*, 29: 181-185, 1974.
- Henschel AF, Key MM, Butler J, Ligo RN, Tabershaw IR: *Occupational diseases; A guide to their recognition*, Revised ed., U.S. Department of Labor, Washington, 1977, pp. 356-358.
- Kubota J, Lazar VA, Losee F: *Copper, zinc, cadmium, and lead in human blood from 19 locations in the United States*, *Arch. Environ. Health*, 16: 788-793,

- 1968.
- Last JM: *Public health and preventive medicine, 12th ed.*, Appleton-Century-Crofts, New Jersey, 1986, pp. 598.
- Last JM, Wallace RB: *Public health and preventive medicine, 13th ed.*, Prentice-Hall International Inc., New Jersey, 1992, pp. 388-389.
- Lucas JB, Ramos HR: *Personal communication, 1974*; cited from Cohen SR, *A review of the health hazards from the copper, Journal of Occupational medicine, 16 (9): 622, 1974.*
- Luchsinger R, Unfallverhuet Z: *Med. Berufskra, 44: 274, 1951*; cited from Clayton GD and Clayton FE, *Patt's Industrial hygiene and toxicology volume 2A; Toxicology, 3rd Revised ed.*, A Wiley-Interscience Publications, New York, 1981, pp. 1620-1630.
- Luxon SG: *Communication from industrial hygiene unit, H.M. factory inspectorate to TLV committee, 1972*; cited from ACGIH, *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 5th ed.*, American conference of Governmental Industrial Hygienists Ins., Ohio, 1986, pp. 146.
- Mackiso FW, Stricoff RS, partridge LJ: *NIOSH/OSHA Occupational health guidelines for chemical hazards, U.S. Department of Labor, Washington, 1981. pp. 1-5.*
- Metz EN: *Mechanism of hemolysis by excess copper, Clin. Res., 17: 32, 1969.*
- National Research Council: *Copper; Committee on biologic effects of atmospheric pollutants, National Academy of Sciences, Washington, 1977. pp. 55-58.*
- Parmeggiani L: *Encyclopaedia of occupational health and safety, Volume 1, 3rd (Revised) ed.*, International Labour Organization, Geneva, 1983, pp. 546-548.
- Proctor NH, Hughes JP: *Chemical hazards of the workplaces, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1978, pp. 181-183.*
- Psicator M: *Copper in toxicology of metals. Vol. X.*, National Technical Information Services, Virginia, 1977, pp. 206-221.
- Raffle PAB, Lee WR, McCallum RI, Murray R: *Hunter's diseases of occupations, Little Brown and Company, Boston, 1987. pp. 276-277.*
- Richterich R, Colombo JP: *Clinical chemistry; Theory, practice, and interpretation, John Wiley & Sons Ltd., New York, 1981, pp. 328-331.*
- Rom WN: *Environmental and occupational medicine, Little Brown and Company, Boston, 1983, pp. 505-506.*
- Saltzer EI, Wilson JW: *Allergic contact dermatitis due to copper, Arch of Derm, 98: 375, 1968.*
- Scheinberg H, Sternlieb I: *Copper Metabolism, Pharm. Rev., 12: 355-381, 1960.*
- Sheldon L, Umana M, Bursley J, Gutknecht W: *Biological monitoring techniques for human exposure to industrial chemicals; analysis of human fat, skin, nails, hair, blood, urine, and breath, Noyes Publications, New Jersey, 1986, pp. 2-3.*
- Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tison IH: *Report of the task group on reference man International Commission on Radiological Protection, New York, 1975, pp. 23.*
- Stokinger HE: *The metals (excluding leads); cited from Clayton GD and Clayton FE, Patty's Industrial hygiene and toxicology Volume 2A; Toxicology, 3rd Revised ed.*, A Wiley-Interscience Publications, New York, 1981, pp. 1620-1930.
- Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S: *Heavy metals in normal Japanese tissues, Arch. Environ. health, 30: 487-494, 1975.*
- Triebig G, Schaller K: *Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals, Joint Research Centre Inspra Establishment, 1984; Zenz C, Occupational medicine; Principles and practical applications, 2nd ed.*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1988, pp. 645-647.
- USEPA: *Ambient water quality criteria for copper, Virginia, 1980, pp. 81.*
- Wagner WL: *Environmental conditions in U.S. copper smelters, U.S. Government Printing Office, Washington, 1975*; cited from Baselt RC, *Biological monitoring methods for industrial chemicals, Biomedical Publications, California, 1980, pp. 88-92.*
- Weir FW: *Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 40: 245, 1979*; cited from ACGIH, *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 5th ed.*, American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc., Ohio, 1986, pp. 146.
- Whitman NE: *Personal communication, 1957*; Cited from Clayton GD and Clayton FE, *Patty's Industrial hygiene and toxicology Volume 2A; Toxicology, 3rd Revised ed.*, A Wiley-Interscience Publications, New York, 1981, pp. 1620-1630.
- World Health Organizations: *Early detection of occupational disease, Geneva, 1986, pp. 75-81.*
- Zenz C: *Occupational medicine; Principles and practical applications, 2nd ed.*, Year Book medical Publishers Inc., Chicago, 1988, pp.645-647.