

Hexamethylene diisocyanate의 건강영향과 관리

대한산업보건협회
차 철 환

최근 Isocyanate의 일종으로 Hexamethylene diisocyanate(HDI)가 사용되고, 주로 자동차의 도장공을 중심으로 천식이나 과민성 폐장염의 보고가 증가하고 있다. 과거 20년에 걸친 주된 문헌을 요약해 보았다.

1. 서론

Hexamethylene diisocyanate(이하는 HDI로 약한다)는 Toluene diisocyanate(TDI)나 Methylene bisphenyl diisocyanate(MDI)와 함께 가장 많이 사용되고 있는 Isocyanate이다. 그리고 TDI나 MDI는 방향족 Isocyanate라는 것에 대하여 HDI는 지방족 Isocyanate이다.

이들은 유기 Radical에 접하여 2개의 NCO기를 가지고, 활성수소원자를 지니고 있는 화합물과 반응하기 쉽고 폴리머(폴리우레탄)을 형성하는 성질이 있고, 그결과 강하고 유연성있는 형태로 표면 Coating제 등으로 사용되어 많은 산업에 이용되고 있다.

2. HDI의 사용작업장과 환경측정 및 생물학적 Monitoring

자동차의 도료, 치과재료, contact lense, 기타의 의학용구 등에 폴리우레탄 물질의 생산에 가교제나 경화제로서 사용되고 있다. 자동차의 도료에는 0.5~1% 등의 미반응의 HDI가 포함되어 있을 때가 있다.

■ 작업환경측정의 Data에 대한 문헌

· Janko, M. et al., Occupational exposure to 1, 6-hexamethylene diisocyanate-based polyisocyanates in the state of Oregon, 1980~1990.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 53:331~338, 1992.

1980~1990년에 Oregon주의 도장공장을 중심으로 60개 작업장으로부터 562개의 공기시료를 입수하여 HDI의 monomer와 Polymer의 분석을 했다.

monomer는 oregon주의 허용 폭로한계 0.02ppm에 6%가 초과되고 polymer는 1mg/m³를 42% 초과하고 있다. 연속도장소, 자동차 수리공장, 간헐적 도장소로 분류하면 연속도장소가 가장 농도가 컸다. (monomer-0.001ppm, polymer-3.78mg/m³). peak 농도는 polymer에서 12.2mg/m³에 달하고 있다.

· Huynh, CK. et al., *Design and evaluation of a solid sampler for the monitoring of airborne 1,6-hexamethylene diisocyanate(HDI) and its prepolymers in two-component spray painting.*
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 53:157~162, 1992.

HDI aerosol과 prepolymer의 포집용의 활성무용매유리고체 Sampler를 개발했다. 재료는 1-(2-metoxiphenyl) piperazine filter이다. 고속액체 chlomato법으로 분석한다. Impinger법하과의 비교는 상관계수가 0.98이었다.

· Myer, HE. et al., *A survey of airborne, HDI, HDI-based polyisocyanate and solvent concentrations in the manufacture and application of polyurethane coatings.*
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 54:663~670, 1993.

HDI함유 polyurethane coating 사용도료제조와 사용노동자의 1979~1987년의 조사, 특히 작업환경의 HDI의 측정, 비방어된 노동자에도 과잉폭로의 위험성이 있고 특히 spray작업소가 가장 크다고 한다.

· Lesage, J. et al., *Workers 'exposure to isocyanates.*
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 53:146~153, 1992.

작업공정, 자료, 조사결과에 의해, Isocyanate 폭로 model을 만들었다. 따라서 공기중 monomer와 Oligomer의 농도나 물리형태가 명백하게 된다. 그리고 실제의 작업소에서 측정한 model의 우수성을 표시한 발포 plant에서는 gas상 monomer가 주체가 되어 도장공장에서는 Oligomer의 농도가 예상보다 컸다. 주조소에서는 양자 공히 검출되지 않았다.

■ 생물학적 monitoring에 대한 문헌

· Dalene, M. et al., *Chromatographic determination of amines in biological fluids with special reference to the biological monitoring of isocyanates and amines. IV. Determination of 1,6-hexamethylenediamine in human urine using capillary gas chromatography and selective ion monitoring.*
J. Chromatogr., 516:405~413, 1990.

Hexamethylene diamine(HDA)의 모세관 gas chromatography법을 개발하고 뇨중의 최소 검출농도는 $0.5\mu\text{g}/\ell$ 였다. HDI에 폭로시킨 남성(HDI 농도는 sweden의 허용농도 $35\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 85%에 해당하는 $30\mu\text{g}/\text{m}^3$)의 요를 조사했다. 요 HDA의 반감기는 1.4시간으로 폭로후 4시간에 전부 배설되었다. HDA 전량은 흡입 HDI의 10%였다.

· Brorson, T. et al, *Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate(HDI)*. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 62:385~389, 1990.

5명의 남성을 HDI에 7.5시간 폭로하고 HDI의 증가는 평균 $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ 로서 각기 사람마다 약 $100\mu\text{g}$ 의 HDI를 흡입했다. 요중의 분해물 Hexamethylene diamine(HDA)의 28시간량은 8~ $14\mu\text{g}$ 였다. 이것은 흡입 HDI의 11~21%에 해당된다. 반감기는 1.2시간으로서 HDI 특이 항체나 폐기능은 정상이었다. HDA의 측정은 폭로 monitoring에 이용될 수 있는 것이다.

3. HDI의 독성

■ 독성에 관한 총설적인 문헌

· Zwi, AB, *Isocyanates and health-a review S. Afr. Med. J.*, 87:209~211, 1985.

Isocyanate가 문제가 되고 있는 시기의 총설.

Isocyanate의 건강장해에 대해서는 독성, 천식유발작용, 호흡기이외의 작용으로서는 피부감각, 구급조치, 진단, 예방대책, 허용기준에 대하여 요약하고 있다.

TDI의 TLV로서 0.02ppm은 감작되고 있지않은 기준이고, 감작된 사람에게 천식발작을 유발하지 않도록 방지하기 위해서는 0.005ppm을 TLV로 하고 단시간 폭로한계(10분)를 0.02ppm으로 해야만 한다.

· Von Burg, R. *Hexamethylene diisocyanate-Toxicology update*.
J. Appl. Toxicol., 13:435~439, 1993.

HDI에 대한 요약은 급성독성, 만성독성, 감작작용, 표적장기, 흡수와 대사, 생식독성, 신경독성, 유전독성 발암성, 역학, 환경중의 동향, 규제에 대한 요약 등을 기술하고 있다. 여하튼 HDI의 급성독성의 Data는 적고 통상 다른 Isocyanate, 특히 TDI의 Data로부터 추정치가 이용되고 있는 것이다. 산업계에서는 경기도흡입이 주로된 폭로 경로로서 어떤 경로의 폭로에서도 HDI는 유독성을 보여주고 있다.

표1은 HDI의 급성독성치(50% 치사량 LD₅₀)의 보고수치를 요약했다. 20~60ppm, 1~수시간의 흡입이 위험하다는 것을 표시하고 있다.

표 1 HDI의 급성독성(LD₅₀)

동물	(LD ₅₀)치		
경구	Rat	738mg/kg	
	"	960	
	Mouse	1980	
	"	350	
	Cat	1100	
흡입	Rat	22ppm/hr 40ppm/hr 45ppm/4hrs 56ppm/6hrs	
	Mouse	30mg/m ³ /2hrs	
	경피	Rabbit	593mg/kg

1) 경구독성

HDI를 경구적으로 섭취하면 입, 인두 및 소화관에 강한 자극이 생기고 동시에 두통, 토기 및 구토를 초래한다. 어떤 보고에 의하면 경구섭취후 불면, 실조 또는 정신적 이상을 볼 수 있었다고 하나, 이상과 같은 보고는 적다.

2) 흡입독성

HDI의 증기 mist를 흡입하며는 코, 인두, 폐의 전막에 화상과 자극을 일으킨다. 저농도 흡입에서는 짜릿짜릿한 감각을 느끼고 두통도 볼 수 있다.

고도흡입때에는 기침, 인두염, 화학성 기관지염, 흉부압박감, 객담, 목원소리, 폐수종, 폐기종, 폐성심(심부전) 및 기관지 천식증후군이 생긴다.

장기간 폭로할 때에는 폐염도 발생한다. HDI의 흡입에 의한 직접적인 사인은 폐수종으로 기인하는 경우가 많다. 눈이나 코의 자극의 역치는 TDI의 Data로부터 추정된 것만 있으나, 50ppb로 되어 100ppm이상에서는 자극이 확실하다고 한다. 자극작용의 무작용량(NOEL)은 20ppb로 되고 있다.

이와같이 TDI 1000ppb 폭로동물에서는 상하기도의 염증이나 조직의 파괴를 볼 수 있고 HDI도 이 정도의 작용을 가지는 것으로 본다.

5인 남성의 HDI 평균농도 25µg/m³의 공기를 7.5시간 흡입시킨 실험에서 총흡입 HDI량은 100µg이었으나, 흡입직후에 15시간후의 폐기능(Spirometry)이나 기도과민성은 전혀 변화가 없었다고 한다.

3) 눈에 대한 영향

HDI는 눈에 대해 강한 자극성을 지니고, 최루성도 있고 현재까지 결막염, 녹내장, 각막염 등의 보고가 있다.

India의 Bhopal 재해사건의 MDT에 의한 각막손상이 많은 사람에게 있었으나 추적조사에 의하면 시력손실을 가진 사람은 없었다고 한다.

4) 피부의 영향

HDI는 강한 피부자극성을 가지고 사람에게 있어서는 피부염의 보고가 있고 피부의 단백질과 반응하여 무두질 효과를 나타내나, 피부로부터의 흡수성은 저조한 것으로 되어 있다.

■ 피부감작성 및 접촉성 피부염에 대한 문헌

· Thorne, PS, et al., Contact sensitivity by diisocyanates : Potencies and crossreactivities. Toxicol. Appl. Pharmacol., 87:155~165, 1987.

Mouse Ear Swelling Test에서 4종의 Diisocyanate의 피부감작능을 조사하였다. 50%의 동물에 감작하는 양(SD_{50})은 HDI의 0.088mg/kg로 MDI는 0.73mg/kg, TDI는 5.3mg/kg였다.

HDI와 다른 Diisocyanate의 사이에 교차감작성도 보였다.

· Cartwright, PH, et al, Occupational allergic contact dermatitis from HDI in a fabric finish.
Contact Dermatitis, 23:252, 1990

베로 만들어진 HDI 함유의 Drug에 의한 접촉성 피부염이 의복제단사에서 볼 수 있었다. 19명중 11명에서 patch test에서 양성이었고, 그중에 6명에 대하여 HDI(0.1%)에 의한 patch test를 한 바 6명 전부가 양성이었다.

· Wilkinson, SM, et al, Allergic contact dermatitis from 1,6-diisocyanato-hexane in an anti-pill finish.
Contact Dermatitis, 25:94~96, 1991.

두개의 의복공장에 있어서 HDI에 의한 직업에 따른 Allergy 성접촉피부염의 다발이 보고되고 있고 19명의 작업자는 작업에 관련한 피부염을 호소하였다. 그중 5명은 사용한 베의 patch test에서 양성이었고, 그리고 사용한 drug를 patch test하면 19명중 11명이 양성이었다.

그 11명중에서 6명에 대하여 HDI 1%액으로 patch test를 한 바 전원 양성이었고 전체로서 10%의 근로자가 감작되는 것으로 생각된다.

5) 생식독성

현재까지는 HDI의 생식독성의 보고는 없었다.

6) 유전자 독성

Salmonella균(TA100, TA98, TA1537)을 사용한 변이원성실험에서 활성화의 유무와 관계없이 음성이었다. 그러나 대장균의 변이빈도를 억제한다는 보고도 있다.

7) 발암성

현재까지 HDI는 동물 또는 사람의 발암보고는 없고 D군, 즉 발암의 근거가 없는 물질로 되고 있다. TDI에 관해서는 시판품목의 위내주입실험에서 양성의 Rat와 암컷의 mouse에서 종양빈도의 증가를 볼 수 있었다는 보고가 있다.

그러나 108주간에 걸친 146ppb의 TDI를 계속 흡입한 Rat에서는 종양빈도의 증가를 볼 수 없었다. 최

근의 문헌을 보면 다음과 같다.

· Wiethage, T. et al., Induction of rat liver foci by inhaled diisocyanate exposure. *Pneumologie*, 4:373~377, 1995.

Rat에 20ppb의 HDI의 흡입을 1일 2시간, 4주간 행하고 그후 promoter를 주고 8주에 걸쳐 Liver의 전암성변화를 조직학적으로 조사했다. 양성대조의 nitrosamine군에서는 전암변화를 볼 수 있었는데 HDI군에서는 이상을 볼 수 없었고, HDI의 암원성은 부정되었다.

8) 신경독성

소련의 문헌에 의하면 폭로근로자에서 신경 쇠약의 보고가 있으나 상세한 것은 불명하다. 그리고 TDI의 고농도폭로를 받은 소방원의 눈이나 목의 자극외에 35명중 23명이 취중상태, 지각마비, 실조, 집중력 저하, 기억상실, 두통, 착란, 우울상태, 피부의 지각이상 등을 호소한 보고도 있다. 23명중 6명은 실조를 볼 수 있었으나 뇌파는 정상이었다. 4년후에도 기억장애가 인정되었다.

그러나 원인이 HDI에 의한 것인지 불명하다. TDI 기타 HDI를 포함한 Diisocyanate 폭로자의 1963년부터 1985년까지의 37명의 역학적조사에서는 호흡 및 면역학적이상의 보고는 있으나, 신장계 장애에 관한 보고는 없었다.

한편 동물실험에서 1.2mg/m³의 TDI에 1일 4시간, 40일 폭로된 mouse나 Rat에서 수용시간의 단축과 역치이하의 자극에 대한 반응성의 증가를 볼 수 있었다고 보고하고 있다. 이 중추신경계의 영향의 역치농도는 HDI 1mg/m³(150ppb) 2시간이었고 금후의 조사가 필요하다.

4. 흡수, 대사, 배설

HDI 등의 Diisocyanate는 강한 화학반응을 보이고 물이 있으면 신속하게 분해되고 Amine, 요소, 이산화탄소를 생성한다. 그리고 유기물, 특히 산소, 질소 또는 유황원자에 붙어있는 수소원자와 강하게 반응하고 고분자물질의 가교역할을 하고 단백질, 효소의 변화 또한 Hapten의 형성이나 면역반응을 일으키게 된다.

이들에 관한 Diisocyanate의 독성을 생각할 때 항상 국소의 반응을 생각해둘 필요가 있다고 생각된다.

일반적으로 배설은 생화학적 탈아미노산반응을 받은 대사물이 요에 경로를 따라 나온다. 예를들면 1,6-Hexamethylenediamine으로 그 요중으로 배설되는 반감기는 전술한 바와 같이 1.1~1.4시간이었다.

이상과 같이 HDI의 주된 문헌을 요약해 보았다.