

혼합 유기용매 폭로 근로자의 유전독성에 관한 연구

손수정* · 김종원 · 강혁준 · 한의식 · 엄미옥 · 장은철¹ · 권영준¹ · 이수진¹ · 길광섭 · 오혜영
식품의약품안전청 국립독성연구소 독성부, ¹한양대학병원 산업의학과

Genotoxicity Studies of Occupationally Exposed Mixed Organic Solvents in Printers

Soo-jung Sohn*, Jong-won Kim, Hyuck-joon Kang, Eui-sik Han, Mi-ok Eom, Eun-chul Jang¹, Young-jun Kwon¹, Soo-jin Lee, Kwang-sup Kil and Hye-young Oh

Department of Toxicology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, 5 Nokbundang Eunpyunggu, Seoul 122-704, Korea

¹Dept. of Occupation and Environmental Medicine, Hanyang University Hospital, 17 Haengdangdong Sungdonggu, Seoul 133-791, Korea

(Received July 2, 1999 / Accepted August 2, 1999)

ABSTRACT : A population monitoring studies for assessing the genotoxicity of occupationally exposed mixed organic solvents to printers were performed by using the chromosome aberration assay and the cytokinesis-blocked micronucleus assay. The incidence of chromosome aberrations and micronuclei was studied in the peripheral blood lymphocytes of 51 male printers and their matched controls in Seoul area. Smoking habits and duration of employment were taken into account. The frequencies of micronucleus in peripheral lymphocytes of printers were significantly different in comparison with control subjects. Also there were significant increase in the frequencies of micronucleus by duration of exposure. The frequencies of chromosome aberrations showed no significant differences between printers and their matched controls.

Keywords: Occupational exposure, Mixed organic solvents, Chromosome aberration, Cytokinesis-blocked micronucleus

서 론

유기용매는 산업적으로 그 종류가 다양하고, 제약업, 식품 추출, 살충제, 잉크, 접착제 등의 여러 용도로 많이 사용될 뿐만 아니라, 가정에서도 세척제, 페인트 등, 광범위하게 사용되어 인체 폭로 빈도가 높은 환경 위해 물질이다. 유기용매가 중요한 직업적 건강장애를 유발시킴이 미국 National Occupational Exposure Survey (1981~1983)를 통하여 보고되었으며(United States National Institute for Occupational Safety and Health, 1994), 캐나다 몬트리올 암 환자의 multi site case/control연구(1979~85)에서도 남성 암 환자의 40%가 적어도 한 유기용매에 직업적으로 폭로되어

왔음이 보고되었다(Siemiatycki, 1991).

톨루엔은 위장암의 위험성을 증가시키고(Flodin *et al.* 1981), xylene과 함께 폐암(Svensson *et al.* 1990, Walker *et al.* 1993) 및 뇌 종양과 밀접한 연관성이 있음이 보고되었으며(Carpenter *et al.* 1988), 일본의 중소 산업장에서 폭로되는 유기용매의 실태조사에서 톨루엔이 약 50%정도로 가장 높은 비율을 차지함이 밝혀졌다(Ukai *et al.*, 1997).

In vitro 시험의 결과에서는 톨루엔이나 xylene은 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 자매염색분체교환시험에서 음성의 결과를 나타내었으나(McGregor, 1994), 유기용매에 폭로되고 있는 작업장 근로자의 혈액으로부터 유전독성을 평가한 결과에서는, 스웨덴의 인쇄작업장 근무자에서 염색체이상과 자매염색분체교환이 증가하고(Nise *et al.* 1991), 중국의 작업장 근로자에서도 8-OHdG와 소핵의 생성이 증

*To whom correspondence should be addressed.

가함이 각각 보고되었다(Liu *et al.* 1996). 또한 저농도의 벤젠을 아급성으로 동물에 투여하였을 때에도 염색체이상과 소핵, hprt mutation이 증가함이 보고되었으며(Ward *et al.* 1992, Au *et al.* 1988, Au *et al.* 1991), 이태리의 저농도 벤젠에 폭로된 작업자에서 염색체이상과 자매염색분체교환이 증가함이 보고되었다(Sarto *et al.* 1984).

이처럼 유기용매의 상당수가 발암성을 나타내고 있음이 *in vitro* 시험과 동물실험을 통하여 밝혀지고, 인체에 대한 발암성 평가가 중요하게 대두됨으로써, 본 연구에서는 국내 8개 인쇄사업장의 혼합 유기용매에 폭로되고 있는 작업장 근로자의 유전독성을 평가하고자, 사람 말초혈액 임파구를 이용한 염색체이상시험과 세포질 분열억제 소핵시험을 실시하였다.

말초혈액 배양 임파구는 비교적 수명이 길고, 환경 위험물질에 대한 유전적 손상이 누적되어 나타나기 때문에 발암원이나 clastogen에 급성 혹은 만성적 반복 노출로 나타나는 독성효과를 검출할 수 있는 장점을 갖고 있으며(Fenech *et al.* 1985), 염색체이상시험은 염색체의 분명한 구조적 변화와 세포학적 조사방법이 비교적 용이하기 때문에 환경 위험물질의 유전독성을 검출하는 데 대표적인 방법으로 많이 사용되고 있다(Countryman *et al.* 1976). 소핵은 동원체나 방추사의 결합으로 분열하는 세포에서 염색체 절단 및 상실로서 유발되는데(Maes *et al.* 1997), 기존의 소핵시험은 세포분열기전 및 핵 분열상태에서의 소핵 형성이 고려되지 않은 단점을 갖고 있다(Maes *et al.* 1996). 세포질 분열억제 소핵시험은 세포 배양 중 cytochalasin-B를 처리하여 세포질 분열을 억제, 한 세포질 내에 두 핵을 가진 단계에서 중지, 축적시켜(Leonard, 1986), 이때 형성되는 소핵을 관찰함으로써 *in vitro* 및 *ex vivo*상에서는 검출하기 어려운 염색체의 구조적 이상 뿐 아니라 이수성까지 민감하게 검출해낼 수 있는 시험법으로 개발되어 사용되고 있다.

본 연구에서는 현재 국내 산업장에서 널리 사용되고 있는 혼합 유기용매의 유전독성을 재평가함으로써 이들 기준치를 재정비하고 유해환경을 개선하는 데 기본 자료로 활용될 수 있도록 하였으며, 인체에 밀접하게 폭로되고 있는 유해물질들의 유전독성을 효과적으로 검색할 수 있는 시험법을 확립함으로써 생활환경내의 유전독성물질 평가를 통한 발암성의 조기 검색에 이바지하고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상

혼합 유기용매에 폭로되고 있는 국내 8개 인쇄소의 남성

근로자 51명을 대상으로 선정하였으며, 대조군으로는 혼합 유기용매에 폭로되지 않은 사무직 근로자 51명을 연령, 성별, 흡연력등을 고려하여 실험대상으로 선정, 실험하였다.

근로자 대상 설문조사

작업장 근로자와 대조군 개개인의 연령, 성별, 직업력등의 일반적인 정보와 세포유전학적 검사에 영향을 줄 수 있는 혼란변수 즉, 약물복용, 흡연, 음주, 유전질환 및 최근 감염력, 과거병력등을 고려하여 한양대학병원 산업의학과 산업보건센터에서 작성된 특수검진 설문조사표를 이용, 인터뷰형식으로 설문 조사를 실시하였다.

작업장 공기 중 유기용매 농도 측정

유기용매의 폭로정도를 확인하기 위하여 근로자 호흡영역에서 개인 시료 포집기(personal air sampler, Gilian, USA)를 이용하여 고체포집법의 일종인 활성탄관(coconut base, 6×70 mm, Gilian, USA)으로 작업장의 공기 중에서 유기용매를 포집하였다. 활성탄관으로 표본을 포집할 때, 개인 포집기의 유량 보정계(The Gilibrator, Gilian, USA)를 이용하여 유량을 0.2~0.15 L/min로 하였고, 각 사업장에서 시료 포집은 근무시간 중(약 5~6시간)에 유기용매 취급자만을 대상으로 실시하였다. 포집 후, 활성탄관의 앞과 뒤를 플라스틱 뚜껑으로 봉하여 운반 후, 일주일 이내에(냉동고 보관) 활성탄의 가운데를 절단하여, 각각의 활성탄 양(앞층 100 mg, 뒤층 50 mg)을 유리용기(vial bottle 2 ml)에 옮겼다. 이 유리용기에 이황화탄소 1 ml를 넣고 1시간 이상 600 rpm으로 혼돈 다음(Yankee Rotator, N.L 07054) 방치하여 흡착된 유기용매를 추출시켰다. 추출된 액은 auto sampler가 부착된 가스크로마토그래피(Hewlett Packard series 5890 II, USA)를 사용하여 분석하였다.

혈액배양

전완부 정맥에서 채혈한 혈액을 헤파린 처리하여 운반한 후, 세포배양액이 들어있는 원심분리관에 혈액 0.5 ml씩 주입하여 37°C 배양기에서 72시간 배양하였다. 이때 사용된 세포배양액은 RPMI1640 배지(Gibco사)로 10% fetal bovine serum(Gibco사), 2% phytohemagglutinin(Gibco사), 1% penicillin-streptomycin(10,000unit/ml, 10,000 µg, Gibco사)을 각각 첨가하여 제조하였다.

염색체이상시험

37°C 배양기에서 총 72시간 배양하면서, 배양종료 1시간 전에 colcemid (Gibco사)를 첨가하였고, 배양 종료 후 2000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상등액을 제거하고

0.075M KCl용액을 첨가하여 37°C에서 20분간 처리시켰으며, 고정액(methanol:acetic acid=3:1) 1 ml로 예비 고정한 후, 고정과정을 3회 반복하였다. 적정 양의 세포 현탁액을 질산 처리된 슬라이드 위에 적정량 떨어뜨려 염색체 표본을 제작하고 공기 건조시켰다. 5% Giemsa액에 20분 염색하여 100배율에서 46개의 염색체를 가진 분열중기세포 100개를 관찰하여 세포 당 염색체 구조적 이상의 수와 종류를 기입하고 총 발현빈도를 계수하였다.

세포질 분열억제 소핵시험

37°C 배양기에서 44시간 배양한 후 cytochalasin-B (Sigma사, 300 µg/ml)를 첨가하였다. 총 배양 72시간이 지난 후 세포들을 800 rpm으로 8분간 원심분리하고, 상등액을 적당량 제거하고 0.075M의 냉장 보관된 KCl 용액을 첨가하였다. 800 rpm에서 8분간 다시 원심분리한 후, 고정액(methanol:acetic acid=3:1)으로 3회 반복 고정시키고 600 rpm에서 8분간 원심분리하였다. 처음 고정 시 100 µl의 formaldehyde를 가해주었으며, 마지막 고정 후, 적량의 세포 현탁액을 질산 처리된 슬라이드 위에 떨어뜨려 소핵 표본슬라이드를 제작하였다. 5% Giemsa액에 10분간 염색하고 400배율에서 1,000개의 두 개의 핵을 가진 임파구에서 소핵을 가진 세포를 계수하였다.

혈액 및 뇨 분석

측정전일 오후 10시 이후부터 공복을 유지한 채로 전완부 정맥에서 채혈한 혈액을 Hitachi 747을 이용하여 혈청 총 콜레스테롤, AST(aspartate transaminase), ALT(alanine transaminase), γ -GTP(γ -Glutamyl transpeptidase), Hematocrit치를 측정하였다. 또한 HPLC를 이용하여 뇨 중 mandelic acid를 분석하였다.

자료분석

작업장 근로자와 대조군을 일반적 특성, 근무기간, 흡연력 등을 고려하여 염색체이상과 소핵 유발율의 평균, 표준편차를 구하고, t-test, ANOVA, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis를 이용하여 분석하였다(SPSS. VER 7.0).

실험 결과

연구대상자는 작업장 근로자와 대조군 각각 51명씩 총 102명의 남성을 대상으로 하였다. 근로자의 평균 연령은 34.9±4.73세(범위 20~46세), 평균 근무연수는 8.96±6.15년(범위 1~29년)이었으며, 대조군의 평균 연령은 33.69±5.88세(범위 28~47세)로 두 군간에 유의한 차이를 보이지

Table 1. General characteristics of subjects

Characteristics	Control Group (n=51)	Exposed Group (n=51)	Significance*
Age (years)			
20-29	6	10	NS
30-39	39	32	NS
40-49	6	9	NS
Mean±S.D	33.69±5.88	34.9±4.73	
Smoking(%)			
Yes	31	32	NS
No	20	19	NS

*t-test, χ^2 -test NS: not significant

않았다(Table 1). 또한 세포유전학적 검사에 영향을 줄 수 있다고 알려진 약물 복용, 유전질환 여부 및 최근 감염력, 과거 병력 등에 대한 이상자는 포함되지 않았다.

작업장에 폭로되고 있는 혼합 유기용매 농도를 측정, 분석한 결과 톨루엔 농도가 노동부 기준치인 100 mg/m³보다 낮은 수치들을 나타냈으며, 이소프로판올도 기준치 400 mg/m³미만의 낮은 농도로 측정되었다. 그 밖에, 작업장에 따라 ethyl acetate, n-hexane, acetone, benzene, m-xylene 등의 유기용매들이 각각 측정되었으나 모두 기준치 미만의 수치를 나타내었다(Table 2).

작업장 근로자 51명과 대조군 51명에 대한 염색체이상 시험을 실시한 결과, gap을 제외한 염색체 이상이 작업장 근로자 0.45±0.8300, 대조군 0.45±0.7800으로 두 군사이의 유의한 염색체이상 차이는 나타나지 않았다. 그러나, 세포질 분열억제 소핵시험 결과에서는, 작업장 근로자에서 6.45±4.95, 대조군 3.60±2.36로 두 핵을 가진 세포의 소핵 유발율의 증가가 유의성 있게 나타났으며(P<0.01), 소핵(micronuclei)의 총 유발 빈도 수에서도 작업장 근로자에서 7.15±5.62, 대조군 4.21±3.03로 작업장 근로자에서 P<0.05의 유의성 있는 증가를 나타내었다(Table 3).

Table 2. Concentration of organic-solvents in working environment

Industry	Organic-solvents (mg/m ³ , Mean±S.D)	
	Toluene	Isopropanol
Threshold limiting value	<100	<400
W	6.66± 8.06	13.11±10.55
D	4.743	0.307
Y	12.76± 0.42	46.72±16.10
S	10.52± 3.07	11.42± 2.09
E	4.38± 3.89	2.21± 0.72
I	13.10±10.55	26.18±24.26
Su	7.71± 2.51	19.54± 1.86

W, D, Y, S, E, I, Su: name of industry

Table 3. Frequencies of chromosome aberration and micronucleus in human lymphocytes

Group	No. of Person	Chromosome aberration		Micronucleus	
		gap	Exclusive gap	BNMN	MN
Control	51	0.41±0.61	0.45±0.78	3.60±2.36	4.21±3.03
Exposed	51	0.37±0.69	0.45±0.83	6.45±4.95**	7.15±5.62*

Exclusive gap, chromatid and chromosome break, exchange BNMN, binucleated micronuclei, MN, micronuclei

*significantly different from control (p<0.05)

**significantly different from control (p<0.01)

Mann-Whitney test

Table 4. Frequencies of chromosome aberration and micronucleus by smoking in human lymphocytes

Group	No. of Person	Smoking habits	Chromosome aberration		Micronucleus	
			gap	Exclusive gap	BNMN	MN
Control	20	-	0.40±0.50	0.30±0.66	3.89±2.68	4.67±3.68
	31	+	0.42±0.67	0.55±0.85	3.40±2.14	3.88±2.49
Exposed	19	-	0.68±0.89	0.58±0.69	7.47±6.50	8.16±6.76
	32	+	0.19±0.47	0.38±0.91	5.75±3.51	6.46±4.71

Exclusive gap, chromatid and chromosome break, exchange BNMN, binucleated micronuclei, MN, micronuclei

*significantly different from control (p<0.05)

**significantly different from control (p<0.01)

Mann-Whitney test

Table 5. Frequencies of chromosome aberration and micronuclei by duration of employment in human lymphocytes

Marker (Mean±S.D.)	Duration of employment (year)			
	<5	5-9	10-14	≥15
No. of persons	13	15	13	10
Exclusive gap	0.77±0.83	0.40±0.74	0.15±0.38	0.50±1.27
gap	0.31±0.63	0.27±0.46	0.46±0.97	0.50±9.71
BNMN	4.83±3.35	4.77±3.00	7.00±3.77	9.90±7.81*
MN	5.25±3.60	5.15±3.29	7.67±4.08	11.40±8.95*

t-test, ANOVA, Kruskal-Wallis

*significantly different from control (p<0.05)

BNMN, binucleated micronucleus; MN, micronucleus

흡연 유무에 따른 염색체이상과 소핵 유발율의 비교에서는 작업장 근로자군과 대조군에서 유의성 있는 증가를 나타내지 않았다(Table 4).

그러나, 유기용매 폭로 작업장에서 5년 미만, 10년 미만, 15년 미만, 15년 이상의 4군으로 근무연수에 따라 분류하여 염색체 이상과 소핵 유발율을 비교한 결과, 염색체이상의 유의성 있는 증가는 나타나지 않았으나, 두 핵을 가진 세포의 소핵 유발율은 작업기간이 증가함에 따라 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(P<0.05) (Table 5).

작업장 근로자와 대조군의 혈액을 분석하여 Aspartate transaminase(AST), Alanine transaminase(ALT), Glucose, Haemoglobin, γ-Glutamyl transpeptidase(γ-GTP), Cholesterol을 측정한 결과, 모두 정상치를 나타내어 혼합 유기용매의 만성적인 노출로 인한 혈액학적인 독성 효과는 관

찰되지 않았으며, 작업장 근로자의 뇨 중 mandelic acid도 모두 기준치 이하의 수치를 나타내었다(Table 6).

Table 6. Hematological and urinal analysis

Marker	Group (Mean±S.D.)	
	Control	Exposed
AST	27.14±14.06	26.00±31.73
ALT	40.31±38.93	23.13±11.86
Glucose	103.75±70.34	106.90±17.06
Hematocrit	15.41±0.92	14.88±0.79
γ-GTP	34.59±28.88	14.07±8.83
Cholesterol	203.10±40.19	177.52±36.70
Mandelic acid	-	0.91±0.40

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ-GTP, γ-Glutamyl transpeptidase

고 찰

유기용매는 강한 휘발성과 용해성을 갖고 있어 그라비아 인쇄, 고무제품 제조, 접착 등에 많이 사용되고 있다. 이들 중 벤젠은 빠른 휘발성과 강한 용해성으로 많이 사용되어 왔으나, 고농도로 장기간 폭로시 조혈기계 독성이 보고되고(Goldstein, 1977), 백혈병이 유발됨에 따라(Rinsky *et al.* 1987) 이의 사용이 엄격히 규제되고 있다. 톨루엔은 벤젠 사용 금지 이후 가장 많이 사용되고 있는 유기용매 중 하나로, 주로 원유에서 추출되는 맑은 무색의 액체로 사용 시 호흡기를 통하여 체내에 들어와 20%정도가 호기를 통해 배출되고 나머지 80%는 흡수되어 대사과정을 거쳐 신장을 통해 배출된다. 대사과정은 주로 간에서 이루어지며 일차적으로 benzoic acid로 산화된 후, glycin과 결합하여 마노산으로 전환, 소변으로 배출되고(Cohr *et al.* 1979), Bauchinger 등(1982)은 톨루엔에 폭로되고 있는 인쇄업자에서 자매염색분체 교환이 증가함을 보고하였다.

유기용매에 폭로되고 있는 근로자들의 건강관리는 작업환경내의 유기용매 농도측정, 근로자의 호기 중 유기용매 농도 또는 소변 중 대사산물의 정량검사등을 통해 이루어지고 있다. 그러나 작업장의 공기 중 농도 측정은 대부분 일회 측정으로 평상시 폭로 수준을 대표하기 어려우며, 근로자의 호기 중 유기용매 농도 또는 대사산물의 측정도 누적된 건강 피해를 뜻하기보다는 시료 채취 당시의 폭로 수준만을 반영한다는 한계가 있다(권 등, 1995). 따라서 유기용매에 의한 건강 장해를 조기에 발견하려면 각 유기용매 성분에 대한 작업환경내의 유기용매 폭로 농도 측정과 더불어 근로자 개인의 장기간 폭로 농도 측정이 필요하며, 생물학적 모니터링 방법으로 발암성과 관련 깊은 유전독성시험을 동시에 실행하는 것이 필요하다.

본 실험 결과에서는 염색체이상시험에서 작업장 근로자군과 대조군사이에 어떠한 유의한 차이도 나타나지 않은 반면에, 세포질 분열억제 소핵시험에서는 작업장 근로자군과 대조군의 비교분석에서 몇 가지 주목할 만한 유의성이 나타났다. 대조군에 비하여 유기용매에 폭로된 작업장 근로자군에서 소핵이 유의하게 증가하였으며, 또한 폭로된 작업장 근로자들에서 근무기간에 비례하여 소핵이 유의하게 증가함을 나타내었다. 이러한 결과는 유기용매의 폭로 정도가 세포질분열 억제 소핵시험에서 소핵 형성과 밀접한 관련이 있는 것으로 사료된다. 1995년 Holz등은 styrene에 폭로된 작업장 근로자에서 자매염색분체교환이나, DNA adduct, DNA single strand breaks가 유발되지는 않았지만, 세포질분열을 억제시킨 kinetochore positive 소핵시험에서 소핵이 유의성 있게 증가함을 보고하면서 인체 유해물질의

유전독성을 모니터링하는 데 민감하고 가치 있는 시험으로 세포질 분열억제 소핵시험을 평가하였다. 또한 Fenech등은 체르노빌지역의 주민을 대상으로 세포질 분열억제 소핵시험을 실시함으로써, 조혈기계 유전독성을 유발하거나 만성적으로 방사선에 폭로된 사람들의 위해도를 평가하는 데 본 소핵시험이 적합하다고 보고하였으며(Fenech *et al.* 1997), Miller 등(1998)과 Lynch 등(1993)도 경제적이며 간단하고 빠르게 정확한 시험법으로 인체에 대한 유전독성을 평가하는 시험으로의 타당성을 논의하였다.

본 실험 결과에서 대조군과 유기용매 폭로 작업장 근로자군의 흡연에 따른 염색체이상 및 소핵 유발율의 차이를 비교한 결과, 두 군간의 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이는 대상자들의 정확한 흡연량 및 흡연기간들의 역학조사 결과가 보장되어야 흡연에 따른 영향을 더 정확하게 평가할 수 있으리라 생각된다.

또한 염색체이상시험과 세포질 분열억제 소핵시험 결과가 상호 관련성을 나타내지 못한 것은 산업환경 위생상태에 대한 규제 및 사용 용매의 변화로 폭로되는 유기용매 측정치는 점점 감소하는 경향을 나타내어 기준치 이하의 낮은 유기용매 폭로량이 측정된 것과 세포질 분열억제 소핵시험으로 검출 가능한 이수성을 포함한 염색체 손상이 검출된 것으로 사료되어, 이들에 대한 추가 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Au, W.W., Ward Jr., J.B., Ramanujam, V.M.S., Harper, B.L., Moslen M. T. and Legator, M.S. (1988): Genotoxic effects of a sub-acute low-level inhalation exposure to a mixture of carcinogenic chemicals. *Mutat. Res.*, **203**, 103-115.
- Au, W.W., Ramanujam, V.M.S., Ward Jr. J.B. and Legator, M.S. (1991): Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mutat. Res.*, **260**, 219-224.
- Bauchinger, M., Schmid, E., Dresch, J., Kolin-Gerresheim, J., Hauf, R. and Suhr, E. (1982): Chromosome change in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Res.*, **102**, 439-445.
- Carpenter, A.V., Flanders, W.D., Frome, E.L., Tankersley, W. G. and Fry, S.A. (1988): Chemical exposures and central nervous system cancers : A case-control study among workers at two nuclear facilities. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 351-62.
- Cohr, K.H. and Stokholm, J. (1979): Toluene : A toxicological review. *Scand J. work. environ. & Health*, **5**, 71-90.
- Countryman, R.I. and Heddle, J.A. (1976): The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated

- cultures of human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **41**, 321-322.
- Fenech, M. and Morley, A.A. (1985): Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat. Res.*, **147**, 29-36.
- Fenech, M., Perepetskaya, G. and Mikhalevich, L. (1997): A more comprehensive application of the micronucleus technique for biomonitoring of genetic damage rates in human population-Experiences from the Chernobyl Catastrophe. *Environmental and molecular mutagenesis*, **30**, 112-118.
- Flodin, U., Andersson, L., Anjou, C.G., Palm, U.B., Vikrot, O. and Axelson, O. (1981): A case-referent study on acute myeloid leukemia, background radiation and exposure to solvents and other agents. *Scand. J. Work. Environ. Health.*, **7**, 169-178.
- Goldstein, B.D. (1977): Hematoxicity in humans. *J. Toxicol. Environ. Health, Suppl.*, **2**, 69-105.
- Holz, O., Scherer, G., Brodtmeier, S., Koops, F., Warncke, K., Krause, T., Austen, A., Angerer, J., Tricker, A.R., Adlkofer, F. and Rudiger, H.W. (1995): Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Occupational and Environmental medicine*, **52**, 420-428.
- 권호장, 조수현, 임현술 (1995): 신경행동학적 증상 설문지의 타당도 및 신뢰도에 관한 연구. 대한산업의학회지 제 7권 제1호, 21-27.
- Leonard, A. (1986): Chromosome damage in individuals exposed to heavy metals. In: Sigel H (ed.), Metal ions in biological systems. *New York, Marcel Dekker Inc.*, **20**, 229-258.
- Liu, L., Zhang, Q., Feng, J., Deng, L., Zeng, N., Yang, A. and Zhang, W. (1996): The study of DNA oxidative damage in benzene-exposed workers. *Mutat. Res.*, **370**, 145-150.
- Lynch, A.M. and Parry, J.M. (1993): The cytochalasin-B micronucleus/ kinetochore assay in vitro : Studies with 10 suspected aneugens. *Mutat. Res.*, **287**, 71-86.
- Maes, A., Collier, M., Slaets, D. and Verschaeve, L. (1996): 954 MHz microwaves enhance the mutagenic properties of mitomycin C. *Environ. Mol. Mut.*, **28**, 26-30.
- Maes, A., Collier, M., Van, Gorp U., Vandoninck, S. and Verschaeve, L. (1997): Cytogenetic effects of 935.2-MHz (GSM) microwaves alone and in combination with mitomycin C. *Mutat. Res.*, **393**, 151-156.
- McGregor, D. (1994): The genetic toxicology of toluene. *Mutat. Res.*, **317**, 213-228.
- Miller, B., Potter-Locher, F., Seelbach, A., Stopper, H., Utesch, D. and Madle, S. (1998): Evaluation of the *in vitro* micronucleus test as an alternative to the *in vitro* chromosomal aberration assay : position of the GUM working group on the *in vitro* micronucleus test. *Mutat. Res.*, **410**, 81-116.
- Nise, G., Hogstedt, B., Bratt, I. and Skerfvin, S. (1991): Cytogenetic effects in rotogravure printers exposed to toluene. *Mutat. Res.*, **261**, 217-223.
- Rinsky, R.A., Smith, A.B., Hornung, R., Filloon, T.G., Young, R.J., Okun, A.H. and Landrigan, P.J. (1987): Benzene and leukemia, and epidemiological risk assessment. *New Engl. J. Med.*, **316**, 1044-1050.
- Sarto, F., Cominato, I., Pinton, A.M., Brovedani, P.G., Merler, E., Peruzzi, M., Bianchi, V. and Levis, A.G. (1984): A cytogenetic study on workers exposed to low concentrations of benzene. *Carcinogenesis*, **5**(6), 827-832.
- Siemietycki, J. (1991): Risk Factors for Cancer in the Workplace. Boca Raton, FL (USA) : CRC Press, pp. 1-325.
- Svensson, B.G., Nise, G., Englander, V., Attewell, R., Sterfving, S. and Moller, T. (1990): Deaths and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 372-379.
- Ukai, H., Inui, S., Takada, S., Dendo, J., Ogawa, J., Isobe, K., Ashida, T., Tamura, M., Tabuki, K. and Ikeda, M. (1997): Types of organic solvents used in small- to medium-scale industries in Japan ; a nationwide field survey. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, **70**, 385-392.
- United States National Institute for Occupational Safety and Health. (1994): National Occupational Exposure Survey 1981-83. Cincinnati, OH (USA) : NIOSH.
- Walker, J.T., Bloom, T.F., Stern, F., Okun, A.H., Fingerhut, M.A. and Halperin, W.E. (1993): Mortality of workers employed in shoe manufacturing. *Scand J. Work. Environ. Health.*, **19**, 89-95.
- Ward Jr. J.B., Ammenheuser, M.M., Ramanujam, V.M.S., Morris, D.L., Whorton Jr. E.B. and Legator, M.S. (1992): The mutagenic effects of low level sub-acute inhalation exposure to benzene in CD-1 mice. *Mutat. Res.*, **268**, 49-57.