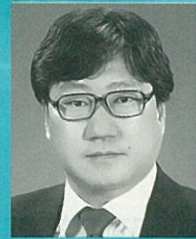


TOLUENE-2,4 OR 2,6- DIISOCYANATE (or as a MIXTURE)(1)

연세대학교 보건대학원 교수
김치년



분자식 : $C_9H_6N_2O_2$
TOLUENE-2,4-DIISOCYANATE
CAS 번호 : 584-84-9
Synonyms : 2,4-TDI; 2,4-Toluene diisocyanate
TOLUENE-2,6-DIISOCYANATE
CAS 번호 : 91-08-7
동의어 : 2,6-TDI; 2,6-Toluene diisocyanate
TLV-TWA, 0.005 ppm (0.036 mg/m³)
TLV-STEL, 0.02 ppm (0.14 mg/m³)
Sensitizer (SEN); A4 - 인체 발암성 미 분류 물질

요약

톨루엔-2,4-디이소시아네이트, 톨루엔-2,6-디이소시아네이트 각각 또는 두 이성체 혼합물(TDI)에 대하여 TLV-TWA는 0.005 ppm, TLV-STEL은 0.02 ppm으로 직업적 노출기준을 권고하고 있다.

본 수치는 호흡기에 대한 영향과 과민성 반응에 대한 높은 발생 가능성을 최소화하기 위한 것이다. 산업현장에서 증기상 TDI 물질은 점막, 호흡기계에 심한 자극을 일으켜 천식과 같은 중후군 등 급성 발작을 유발한다. 고농도에 노출시 심한 기관지 경련, 폐렴, 폐부종, 두통, 불면증과 기관지염으로 이어질 수 있다.

TDI에 상당 부분 노출되면 대부분의 사람들은 위와 같은 건강 영향을 경험하게 된다. 심지어 처음 노출되었을 경우에도 발생된다. TDI 노출 관련 연구자들은 일반 근로자들이 0.02 ppm 수준 정도로 가끔 노출되는 경우 건강 영향을 받지 않으나, 0.02 ppm이 무영향 수준으로 간주될 수 있는 그 어떠한 증거도 없다고 결론을 내렸다.

TDI에 일단 감작되면 몇몇 근로자들은 노출 중단 후에도 몇 년 동안 건강 영향 증세가 지속된다. 따라서 감작제 표기는 호흡 노출을 통한 알레르기성 감작 증세의 명확한 증거로서 권고된다. A4(비발암성 물질) 표기는 생쥐와 흰쥐들을 대상으로 수행된 위장관 투여 연구와 흡입 연구들을 통해 얻어진 동물 노출 데이터에 근거하여 설정되었다. 불충분한 데이터로 피부 표기는 권고되지 않았다.

물리화학적 특성

톨루엔-2,4 및 2,6-디이소시아네이트(2,4-TDI, 2,6-TDI)는 날카로운 매운 냄새가 나는 무색에서 약간 노란색을 띠는 액체이다. 2,4-TDI의 냄새 서한도는 0,17에서 3,2 ppm으로 보고되었다(Amoore and HAUTALA, 1983; Ruth, 1986). 2,4-TDI와 2,6-TDI는 가장 많이 상업적으로 이용되는 TDI 이성질체이다.

상업적으로 이용되는 조성은 다음과 같다 : 1) 100% 2,4-TDI, 2) 80% 2,4-TDI, 20% 2,6-TDI, 3) 65% 2,4-TDI, 35% 2,6-TDI. 상업적으로 95% 이상 사용하는 혼합물의 형태는 80% 2,4-TDI와 20% 2,6-TDI의 비율 혼합물이다.

80:20 비율을 가진 혼합물의 화학적, 물리적 특성은 다음과 같다 (IARC, 1986).

- 분자량 : 175,15
- 비중 : 1,22 (25°C)
- 어는점 : 11,5°C ~ 13,5°C
- 끓는점 : 251°C
- 증기압 : 0,02 torr (25°C)
- 증기 밀도 : 6,0 (공기 = 1,0)
- 인화점 : 132°C
- 용해도 : 디에틸 에테르, 아세톤과 기타 다른 유기용제에서 용해됨
- 반응성 : 물, 산, 염기, 아민과 반응 시 중합체와 열 생성
- 25°C 및 706 torr 조건하에서의 비율 및 농도의 전환 : 1 ppm = 7,12 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,14 ppm

직업적 노출의 주요 요인

TDI 이성질체의 상업적 혼합물은 대부분 “발포제”의 폴리우레탄 플라스틱, 코팅 및 엘라스토머의 제조에 사용되는 이소시아네이트의 하나이다.

완성품은 부드러운 스펀지나 다공성에 이르기까지 다양하다. 완성된 고분자 발포제는 생물학적으로 널리 사용되며, 가구, 포장, 절연, 보트, 건물에서 사용 및 기타 여러 곳에서 응용되고 있다. 폴리우레탄 코팅은 다양하게 좋은 특성을 가지고 있어 가죽, 선, 탱크 라이닝 및 벽돌에 사용된다. 탄성 중합체는 마모 및 용매, 접착제, 필름, 그리고 라이닝에서 사용되는 연마 바퀴와 기타 기계 품목에서 활용된다. 특정 엘라스토머 제품은 TDI 혼합물 보다 2,4-TDI에서 많이 사용된다 (IARC, 1986).

TDI에 대한 보고서의 대부분은 이성질체에 대한 순도를 정의하는데 실패하였으며, 많은 연구에서는 상용화된 TDI(2,4-TDI ; 80%, 2,6-TDI ; 20% 의 이성질체)를 사용하였다.

2,4-TDI 와 2,6-TDI 이성질체 사이의 중요한 독성학적 차이는 규명되지 않았다.

동물 실험연구

급성

Zapp(1957)의 연구 결과에 따르면 2,4-TDI는 흰쥐에서 낮은 경구 독성(급성 LD₅₀, 5.8 g/kg)을 나타냈다. 그러나 위장관의 경우 섭취 후 일정 자극을 보였다. 쥐, 토끼, 기니피그를 대상으로 TDI를 투여한 후 4시간 기준 LC₅₀ 값은 각각 9.7, 11.0 13.0 ppm이었다. 동물들은 폐부종과 출혈로 사망하였다 (Duncan et al., 1962). 기니피그를 대상으로 6시간 동안 0.18과 0.5 ppm으로 노출시켰을 때, 호흡속도의 50%가 감소하였다(Stevens and Palmer, 1970). 그러나 0.02~0.05 ppm 농도에서는 흰쥐의 호흡속도는 변화되지 않았다. 0.02 mg/kg의 TDI를 정맥주사로 투여했을 때, 쥐와 토끼에서 발열 반응이 나타났다(Scheel et al, 1964).

아만성

2,4-TDI를 1~2 ppm의 농도로 36시간 동안 노출시켰을 때, 기관지염이 발생하였다(Zapp, 1957). 토끼,

기니피그, 흰쥐를 대상으로 하루 6시간, 일주일에 5일, 최대 58일 동안 0.1 ppm으로 노출시켰을 때, 오직 흰쥐에서만 폐의 염증이 발생되었고, 섬유화 반응을 보였다. 38주 동안 일주일에 한번 6시간 동안 0.1 ppm에서 노출된 흰쥐와 토끼에서는 폐의 아무런 변화가 관찰되지 않았다. 그러나 폐렴은 동일한 프로토콜에서 실시하였을 때 흰쥐에서는 관찰되었다(Niewenhuis et al, 1965).

만성/발암성

1986년 미국 국립독성학회(NTP, 1986)에서 상용 등급의 혼합물 2,4-TDI(80%)와 2,6-TDI(20%)의 발암성에 대한 생물 검정 결과를 보고하였다. 암수 생쥐와 흰쥐를 대상으로 생쥐는 106주, 흰쥐는 105주 동안 옥수수기름에 상용 등급의 TDI를 넣어 위관 투여하였다. 투약 용액을 분석한 결과 TDI는 옥수수기름과 반응하여 실제 위관 농도는 77%~90%인 것으로 나타났다.

따라서, 수컷 흰쥐의 경우 23 또는 49 mg/kg, 암컷 흰 쥐는 49 또는 108 mg/kg, 수컷 생쥐는 108 또는 202 mg/kg, 그리고 암컷 생쥐는 49 또는 105 mg/kg의 노출량이 선정되었다. 대조군 동물은 옥수수기름에 대해서만 노출량을 부여받았다.

이러한 위장관 연구 조건하에서 실시한 결과, 옥수수기름에 상용급 TDI는 수컷과 암컷의 피하 섬유종과 섬유 육종의 수를 증가시키는 발암성을 가지고 있었고, 수컷에서는 췌장 포상 세포 선종, 그리고 암컷에서는 췌장 섬 세포 선종과 간종양 결절 및 섬유 선종을 유발하였다. TDI는 수컷 생쥐에게만 발암성을 유발하지 않았고, 암컷 생쥐에 대해서는 혈관종 또는 혈관육종 및 간세포 선종에서 암을 유발하는 것으로 판단되었다.

Loeser(1983)의 보고에 따르면, 상용 등급 TDI의 경우(2,4-TDI 80%, 2,6-TDI 20%) 암컷 흰쥐와 생쥐에서 흡입 노출에 대한 발암성 증거가 확인 되지 않는 것으로 평가하였다. 흰쥐와 생쥐를 대상으로 0, 0.05, 0.15 ppm 농도의 TDI를 생쥐에게 108주에서 104주 동안, 흰쥐에게 108주에서 110주 사이에서 한 주에 5일, 하루에 6시간 동안 투여하였다. TDI를 위관 투여(NTP, 1986) 및 흡입 노출(Loeser, 1983) 과정을 통한 생물 발암성 검정은 NIOSH, IARC, IPCS에서 수행하였다. 국제 발암성 평가 연구소(IARC, 1986; 1987)는 동물 실험을 통해 TDI는 발암성에 대한 충분한 증거가 있다고 결론을 내렸다. IPCS에서는 TDI에 대하여 동물 발암 물질과 잠재적인 발암 물질로 간주하고 있다.

미국산업안전보건연구소(NIOSH, 1997)는 투여 경로에 의한 상업용 TDI 물질의 발암성에 대한 증거를

기반으로, TDI 이성질체 및 혼합물이 잠재적으로 직업성 발암 물질로 평가하였다.

클레멘트협회(C.A, 1982)에서는 NTP의 위관 투여 연구(NTP, 1986)와 Loeser(1983)의 호흡에 관한 연구를 재검토하였다. 이 협의회는 본 연구들을 근로자에 대한 TDI의 발암 가능성을 평가하기 위한 매우 유용한 흡입 연구라고 주장하였다. Clement(1982)와 NTP(1986)는 동물에게 과도한 양의 흡입 연구는 없다는 사실을 명시하고 사망률과 총 체중 데이터에 기초하여 최대 허용 용량을 발표했다.

근로자 대상의 연구

인체에 대한 TDI의 주요 영향은 호흡기계 기관지에 있다. 그러나 TDI는 자극성을 띄고 있으며, 가끔 과민 반응을 일으키거나, 피부, 유루, 고열, 눈 주변을 따끔거리게 하거나, 복통, 메스꺼움, 구토 등을 발생한다 (Zapp, 1957; Duncan and Scheel, 1962; Stevens, 1970; Scheel, 1964; NTP, 1965; Johnstone, 1957; Fahy, 1958).

참고 문헌

1. Amooe JE; Hautala E: Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3(6):272-290 (1983).
2. Clement Associates: Review of National Toxicology Program Carcinogenesis Bioassay of Toluene Diisocyanate for the International Isocyanate Institute. Clement Associates, Inc., Arlington, VA (1982).
3. Duncan B; Scheel LD; Fairchild EJ; et al.: Toluene diisocyanate inhalation toxicity: pathology and mortality. *Am Ind Hyg Assoc J* 23:447-456 (1962).
4. Fahy JP: Toluene-2,4-diisocyanate (TDI). *N Engl J Med* 259:404-405 (1958).
5. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 39, Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers, pp. 287-323. IARC, Lyon, France (1986).
6. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, p. 72. IARC, Lyon, France (1987).
7. Johnstone RT: Toluene-2,4-diisocyanate: clinical features. *Ind Med Surg* 26:33-34 (1957).
8. Loeser E: Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4,2,6-toluene diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol Lett* 15:71-81 (1983).
9. Niewenhuis R; Scheel LD; Stemmer K; Killens R: Toxicity of chronic low level exposures to toluene diisocyanate in animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 26:143-149 (1965).
10. NTP Tech. Report Series No. 251. DHHS (NIH) Pub. No. 86-2507; NTIS Pub. No. PB-87-115-176. National Technical Information Service, Springfield, VA (1986).