

TOLUENE-2,4 OR 2,6- DIISOCYANATE (or as a MIXTURE)(3)

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

근로자 대상의 연구

Adam(1970; 1975)의 보고에 따르면, 어느 한 공장에서는 첫째 의학적 문제로 인해 작업자 고용(노동력 15%)의 어려움을 겪었다고 했다. 이후 몇 년 동안, 다른 직원들이 같은 이유로 직장을 그만두기도 했다 (총=20%). 연구 대부분의 기간 동안 TDI의 농도는 일반적으로 < 0.02 ppm 이었다. 높은 TDI 농도는 작업 개시 후 처음 몇 년 동안 일반적으로 발생되었다. Adam(1970; 1975)은 TDI 노출에 의해 발생된 질병으로 인해 사직한 작업자 비율(%)을 <표1>로 제시하였다.

〈표1〉 TDI관련 질환으로 퇴사한 근로자들의 비율

Years of operation	% of Tests Above 0.02 ppm		% of Total Work Staff Leaving Because of Illness								
	Plant 1	Plant 2	1st year	2nd year	3rd year	4th year	5th year	6th year	7th year	8th year	9th year
1961	C	-									
1962	58	C	15.0	0.8	1.7	0	2.0	2.3	0	1.3	1.3
1963	72	C									
1964	67	C	16.8	6.0	3.7	2.8	1.4	C	0	0	1.5
1965	21	13	9.6	0	0	0	0	2.3	3.0	1.3	
1966	4	8	14.7	4.0	9.0	10.0	6.2	0			
1967	1	1	25.0	8.3	0	0	0				
1968	1	1	17.6	0	9.0	0	10.0				
1969	2	1	18.0	10.0	7.6	0	0				
1970	1	2	5.7	3.1	3.7						

TDI 작업장 공기중 농도는 1%~2% 상승하여 0.02 ppm으로 상회하였다. 1967년 이후 첫째 동안 일을 그만두는 작업자의 비율은 5.7~25%이었다. TDI 농도 수준이 0.02 ppm 이하로 유지되는 경우에도 작업자의 사직률은 크게 감소하지는 않았다. 2년 후 작업자들의 이직률은 낮아졌지만, 다른 작업장과 비교 시 높은 수치(3.1%~10%)였다.

Adam(1970; 1975)은 낮은 수준의 노출(0.02 ppm 이하) 작업 장소에서 TDI에 의한 호흡계 증상 없이 작업이 가능하다고 결론을 내렸다. 그러나 이전 데이터를 근거할 만한 설명이 제시되지는 않았다.

TDI 감작성에 대한 개개인의 만성 호흡계 영향은 여러 연구자들에 의해 보고되었다. Weill 등(1981)은 TDI에 관련하여 작업 담당자와 유지 보수 담당자를 구분하여 두 집단 사이의 TDI 노출을 제거한 후 개개인에 대한 평가를 실시하였다. 어느 한 집단은 10분 동안 0.005 ppm 농도의 TDI에 노출되었을 때, 즉시 기관지 경련을 보였다. 한번 호흡시 5 mg/mL의 메타콜린 용액을 투입하였을 때, FEV1이 38% 하락하는 것을 발견하였다. 환자는 6개월 후 0.02 ppm의 TDI를 15분 동안 노출시켰으나, 여전히 메타콜린에 반응하였다. 일 년 후 더 이상 메타콜린에 대한 반응은 없었다.

Adams(1970; 1975)는 TDI 공장을 사직한 작업자들에게 나타난 장기적 영향을 우려하였는데, 그 이유는 계속적으로 TDI에 노출되도록 방지하게 된다면 작업 초기 단계에서 심한 기관지 경련이나 그와 유사한 천식 등의 호흡기계 질환이 발생하기 때문이었다. 또 한 일반적으로 이들 모든 작업자가 호흡곤란을

경험하고 있었다.

Adams의 보고에 따르면 2주 동안은 심각한 통증이 지속되지만, TDI와의 노출에서 멀어질수록 증상이 저감된다고 하였다(Adams, 1975). 대부분의 경우 작업장의 TDI 농도가 0.02 ppm 수준일 때, 과민 반응이 발생된다고 하였다. <표2>과 같이 TDI 노출 기간은 다양했다(Adams, 1975).

<표2> TDI의 노출 기간

Time	Percent
< 1 month	38
1~2 months	19
2~12 months	21
> 12months	22

TDI 노출로부터 벗어난 46명의 증상에 대한 자료를 46명의 TDI 비노출군 자료와 비교하였다. 현재 TDI 작업장에서 근무하면서 영향을 받는 그룹을 대상으로 매년 동일한 방식으로 평가를 진행하였다. TDI 노출에서 벗어난 지 6개월 또는 그 이상이 지나고 나서 FEV1 과 FVC의 판독을 실시하였다. 영향을 받았던 근로자의 경우 2~11년 기간 동안 TDI에 대한 더 이상의 노출은 없었다. 근로자 20명의 FEV1과 FVC의 평균은 예측된 수준 이하로 나타났다.

사전에 고용된 남성 근로자 20명을 대상으로 호흡량 테스트를 실시하였다. 하지만 46명의 모든 대상자에 대해서는 실시할 수는 없었다. 영향을 받은 사람에게서 평균 FEV1과 FVC가 감소하는 것을 발견할 수 있었다(20명 중 9명; 45%). 폐 기능 검사 결과 감작 증상을 일으키지 않는 사람보다 감작 증상을 일으킨 사람에게서 폐 기능이 더 낮게 나타났다 (<표3 참조>). Adams(1970; 1975)는 TDI에 의한 감작증상이 호흡량에 어느 정도 문제를 일으켜 장기적인 호흡기 증상으로 발전될 수 있을 것으로 결론 내렸다.

〈표3〉 TDI 노출 여부에 따른 호흡기관의 증상

Symptom	TDI Exposed ^A	Controls
Asymptomatics	6	18 ^B
Phlegm production 3 months/year	13	5
Cough as much as 3 months/year	10	3
Breathlessness (hurrying)	17	5 ^B
Breathlessness (walking)	6	1
Wheezing most day or night	17	7 ^C

^A 46 workers removed from isocyanate plant after becoming sensitized to TDI.

^B Difference significant at 1% level.

^C Difference significant at 5% level.

다른 연구자들의 경우 이소시아네이트의 노출이 중단된 후에 만성 폐 질환 효과를 규명하기 위해 이에 맞는 근로자를 대상으로 연구를 실시하였다.

Innocenti 등(1981)은 37명을 대상으로 실시한 연구에서 평균 40개월 이후에 천식 증상이 32명(86%)의 근로자에게서 사라졌고, 만성 기관지염의 경우 6명의 근로자에게서 사라졌다(24%). 근로자의 호흡 기능 손상에 관한 평가는 TDI 노출 후 FVC 및 FEV1 감소에 따른 단면적 연구로 진행되었는데, 매년 각각 평균 86.3 mL와 67.7 mL 감소되는 것으로 관찰되었다. 본 데이터의 경우 TDI로 인한 만성 또는 비가역적 손상에 의해 노출이 중단되었다.

McKerrow 등(1970)은 TDI와 관련된 증상으로 인해 TDI 노출에서 영구적으로 제외된 22명의 근로자 그룹을 대상으로 조사하였다. 18명의 근로자의 경우 그들이 TDI에 노출 때 경험한 많은 양의 가래 발생과 같은 급성영향은 경험하지 못하였다. 2명은 단순 만성기관지염을, 나머지 7명은 점액 농성 만성 기관지염 증세를 보였다. 이러한 결과는 노출수준에 따라 2~5년 동안 관찰되었다. TDI에 노출되지 않은 유사 대조군은 평균 FEV1이 400 mL 이하였다. 본 연구 결과 감작증상을 가지고 있는 사람은 낮은 농도에서 반응하고, 그들의 반응은 노출된 양과 관련 있다고 하였다.

Butcher 등(1976; 1977)은 일부 민감한 사람은 0.01 ppm에 반응하고, 0.005 ppm 수준에서는 반응을 하지 않는다고 보고하였다. 0.005 ppm 수준에서 감작반응을 일으킨 두 명의 실험자는 0.002 ppm 수준의 농도에서는 아무런 증세가 발생되지 않았다.

Caroll 등(1976)은 민감한 사람을 대상으로 0.001 ppm 수준의 농도에서 테스트 하였을 때 천식 반응이 발생된다고 보고하였다. 다른 대상자의 경우 30분~60분 정도 사이에서 반응하였다면, 민감성을 가진

대상자의 경우 15분 정도에서 반응을 보였다.

Bruckner 등(1968)은 TDI에 의한 감작성에 대해서 노출되는 양과 반응 측면에서 관계가 있다고 결론 내렸다. 개개인이 더 민감화 되면서 그들은 TDI 노출에 보다 신속하게 반응하며, 노출 중지 후 서서히 회복하게 되었다. 5명의 감작증세를 보인 근로자들은 0.02 ppm 이상의 농도에서 노출된 것으로 조사되었다. 본 연구자는 공기 중 TDI 농도가 0.02~0.1 ppm 범위 시 과민반응을 가장 쉽게 유발한다고 보고하였다(Bruckner et al, 1968).

여러 연구자들에 의해 직업적인 TDI 노출로 인해 발생된 호흡 곤란 현상의 유무에 관계없이 호흡량의 만성 혹은 급성 감소는 FEV1으로 측정하였다. Gandevia(1963)는 TDI에 노출된 근로자를 대상으로 작업 기간 2주 동안 월요일부터 금요일까지 FEV1을 측정하였고, 그 결과 약 하루 작업을 하는 동안 평균 FEV1이 0.18 L 정도 감소되었다고 보고하였다. Williamson(1964; 1965)은 18명의 근로자를 대상으로 TDI 0.02 ppm 노출 수준에서 14개월 동안 노출시킨 후 6명의 근로자에게서 FEV1과 FVC가 상당히 감소된 연구 결과를 보고하였다.

Adam(1970)은 거의 0.02 ppm이 초과되는 TDI 제조 공장에서 5년간 근무한 175명의 근로자를 대상으로 연구를 진행하였다. 조사 결과 5년 동안 근로자의 FEV1이 예측된 감소 비율을 초과하여 매년 감소하였다. 그러나 추가 분석에서 175명의 근로자 중 8명이 감소하고 있는 것으로 나타났다. Adam(1975)은 아무런 증상이 없는 근로자의 경우 FEV1에 대한 감소는 없었지만, 증상이 있는 근로자의 경우 FEV1의 상당한 감소가 발생한 것으로 보고하였다.

Peters 등(1968, 1969, 1970, 1975)은 폴리우레탄 공장에서 0.001~0.003 ppm에 노출된 38명의 근로자를 대상으로 연구 하였다. 해당 근로자의 경우 월요일 아침과 저녁, 금요일 저녁에 FEV1이 감소되는 것으로 조사되었다. 다음 연구에서 6개월 동안 TDI를 0~0.012 ppm에 노출시켰으며, 6개월 간격으로 예상보다 더 많은 FEV1이 감소하였다.

이 근로자는 2년 동안 매년 0.11 L씩 FEV1이 계속적으로 감소되었으며, 이 수치는 예상보다 훨씬 크게 감소된 것이었다.

Wegman 등(1974; 1977; 1982)은 폴리우레탄 제조공장에서 TDI에 대해 0.002~0.013 ppm 수준으로 노출된 112명의 작업자를 대상으로 연구하였다. 4그룹에 대해 노출 수준 감소와 FEV1 감소가 서로 상관성을 보인 것으로 조사되었는데, 이는 노출과 급성 호흡기계 영향간의 용량-반응 관계가 성립함을 의미한다. 2년 후에 동일한 근로자들을 대상으로 2차 연구를 하였고, TDI 노출 이력에 따라 세 그룹으로 나누었다. FEV1을 측정하여 이를 반응의 척도로써 사용하여 용량-반응 관계를 관찰하였다. 최저 노출 그

롭(<0.002 ppm)은 그들의 나이에 따라 FEV1이 감소되었다. 0.0035 ppm에 노출된 근로자의 FEV1은 205 mL로 감소되었고, 3~4배 정도 감소할 것으로 예상되었다.

0.002~0.003 ppm 농도 수준의 TDI에 노출되는 작업자의 FEV1은 42 mL/year씩 감소되었다. 직업적 TDI 노출과 FEV1의 급성 및 만성 감소 사이에는 상당한 연관성이 있다고 결론내렸다(Wegman et al, 1974; 1977; 1982).

2년 동안 TDI 생산 공장에서 근무하는 작업자를 대상으로 8시간 TWA 노출량을 평가한 결과, 0.001~0.012 ppm 범위로 노출된 것으로 조사되었다. TDI에 노출된 후 2년 동안 노출과 관련해서 폐기능이 저하되지 않은 것으로 나타났다. 추후 계속적인 연구기간 동안 더 이상의 증가는 없었다.

Ehrliche와 Brochhagen(1976), Reinl 등(1955)은 TDI의 제한 수준인 0.02 ppm을 가끔 초과한 조건 하에서 근무한 작업자에게서도 폐 기능의 유의한 저하 현상이 관찰되지 않았다.

Belin 등(1983)은 TDI와 MDI를 사용하여 폴리우레탄 폼을 제조하는 사업장의 스웨덴 노동자들 사이의 호흡기 증상을 조사하였다. 측정 결과 작업장 내 이소시아네이트 농도는 0.005 ppm 수준 이하인 것으로 나타났다.

아민, N-메틸모르폴린, 1,4-디아자비스클로-1,2,2,2-옥탄(DABCO)이 발포제의 촉매제로서 약 1% 농도 수준으로 존재하였다. N-메틸모르폴린은 7.6 ppm으로 높은 수준이었고, DABCO의 경우 0.11 ppm까지 측정되었다. 업무와 관련하여 눈과 호흡기 증상이 보고되었으며, 기관지나 천식의 경우 발병 사례가 확인되지 않았다. 호흡 곤란과 같은 현상은 이소시아네이트 노출 그룹에서 가끔 발생되었다.

Diem 등(1982)은 TDI 제조공장 작업자들을 대상으로 5년간 종단 연구를 통해 관찰된 건강 영향이 이전(1973-1989)에 설정된 NIOSH REL-TWA인 0.005 ppm과 20분 기준 천정치 0.02 ppm을 뒷받침한다고 결론을 내렸다.

TLV의 역사적 변화

Toluene-2,4-diisocyanate

1959년-1960년: TLV-TWA, 0.1 ppm 권고

1961년-1962년: TLV-TWA, 0.02 ppm 권고

1963년-1982년: TLV-CEILING, 0.02 ppm 권고

1978년 : TLV-TWA, 0.002 ppm; TLV-STEL, 0.005 ppm 제안

1979년 : TLV-TWA, 0,005 ppm; TLV-STEL, 0,02 ppm 제안

1983년-2003년: TLV-TWA, 0,005 ppm; TLV-STEL, 0,02 ppm 권고

1995년: A4 제안

1999년6: A4 권고

Toluene-2,4- or 2,6-diisocyanate (or as a mixture)

1998년: TLV-TWA, 0,005 ppm; TLV-STEL, 0,02 ppm; Sensitizer (SEN); A4 제안

2004년: TDI 혼합물 TLV-TWA, 0,005 ppm; TLV-STEL, 0,02ppm; SEN; A4 제안 

참고 문헌

1. Adams WGF: Long-term effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene di-isocyanate. Br J Ind Med 32:72-78 (1975).
2. Adams WGF: Lung function of men engaged on the manufacture of tolylene diisocyanate (TDI). Proc R Soc Med 63:378-379 (1970).
3. Belin L; Wass U; Audunsson G; Mathiasson L: Amines: possible causative agents in the development of bronchial hyperactivity in workers manufacturing polyurethane from isocyanates. Br J Ind Med 40:251-257 (1983).
4. Bruckner HC; Avery SB; Stetson DM; et al.: Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates. Arch Environ Health 16:619-625 (1968).
5. Butcher BT; Jones RN; O'Neill CE; et al.: Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene diisocyanate. Am Rev Resp Dis 116:411-421 (1977).
6. Butcher BT; Salvaggio JE; Weill H; Ziskind MM: Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: immunological and inhalation challenge studies. J Allergy Clinimmunol 58:89-100 (1976).
7. Carroll KB; Secombe CJP; Pepys J: Asthma due to non-occupational exposure to toluene (tolylene) di-isocyanate. Clin Allergy 6:99-104 (1976).
8. Erlicher H; Brochhagen FK: Health problems in the industrial use of isocyanates. In: Proceedings of the Plastic and Rubber Institute Conference on Urethane in the Environment, London, September 21-22, 1976.
9. Innocenti A; Franzinelli A; Sartorelli E: Longitudinal study in isocyanates asthma. Med Lav 3:231-237 (1981).
10. McKerrow CB; Davies HJ; Parry JA: Symptoms and lung function following acute and chronic exposure to tolylene diisocyanate. Proc R Soc Med 63:376-378 (1970).