

톨루엔 및 크실렌 노출 근로자에서 안식향산나트륨 섭취에 따른 요중 대사산물 농도의 시간적 변화

건국대학교 의학전문대학원 산업의학과, 건국대학교 의학전문대학원 예방의학교실¹⁾,
연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소²⁾, 서울대학교 의과대학 예방의학교실³⁾

정최경희 · 장성훈¹⁾ · 김형수¹⁾ · 오원기 · 고상백²⁾ · 이건세¹⁾ · 박수경³⁾

— Abstract —

Effect of Sodium Benzoate on Change of Urinary Hippuric Acid and Methyl Hippuric Acid among Workers Coexposed to Toluene and Xylene

Kyunghee Jung-Choi, Soungsoon Chang¹⁾, Hyeongsu Kim¹⁾, Wonki Oh,
Sang Baek Koh²⁾, Kunsei Lee¹⁾, Suekyung Park³⁾

Department of Occupational Medicine, School of Medicine, Konkuk University

Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Konkuk University¹⁾

Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University²⁾

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University³⁾

Objectives: This study was performed to investigate the effect of drink containing sodium benzoate on the change of urinary hippuric acid (UHA) and methyl hippuric acid (UMHA) excretion among workers coexposed to low toluene and xylene.

Methods: Study subjects were 55 male shipbuilders who were divided into 3 groups; nonexposed group (n=10, who were not exposed to organic solvent and had drunk sodium benzoate), exposed A group (n=24, who were coexposed to toluene and xylene, and had drunk sodium benzoate), and exposed B group (n=21, who were coexposed to toluene and xylene, and had not drunk sodium benzoate). The study methodology consisted of questionnaire survey, urinary analysis for metabolites of toluene and xylene before and after drinking with or without sodium benzoate, and personal air sampling of toluene and xylene.

Results: Before drinking, there was no significant difference in UHA or UMHA between the exposed A and B groups. After 1.5 hour of drinking, UHA of the exposed A group was significantly higher than that of the exposed B group. After 3 hours, however, UHA of the exposed A group was decreased to the level of the exposed B group, regardless of the ambient toluene level. UMHA exhibited no significant difference between the exposed A and B groups regardless of time and ambient toluene level. The regression model showed that drinking of sodium benzoate was positively correlated with UHA after 1.5 hours of drinking, but not after 3 hours. In addition, sodium benzoate didn't affect UMHA.

Conclusions: This study showed that sodium benzoate initially increased UHA temporally but that its effect disappeared after 3 hours. In the medical examination of toluene exposure workers, the ingestion of drink containing sodium benzoate should be forbidden during the 3 hours prior to urinary sampling.

Key Words: Sodium benzoate, Hippuric acid, Methyl hippuric acid

〈접수일: 2006년 5월 12일, 채택일: 2006년 7월 10일〉

교신저자: 장 성 훈 (Tel: 043-840-3747, 3746) E-mail: schang@kku.ac.kr

* 이 논문은 2003년도 건국대학교 학술연구비지원에 의한 논문임

서 론

톨루엔과 크실렌은 산업 현장에서 가장 널리 사용되고 있는 유기용제로, 단독으로 사용되기보다는 혼합용제로서 사용되는 경우가 대부분이다(Cho, 1989; Tardif 등, 1993). 특히 페인트, 잉크, 신나, 접착제와 같은 다양한 산업용 제조품에 톨루엔과 크실렌이 함께 존재하는 경우가 흔하여 두 물질에 동시에 노출되는 빈도가 높다(Inoue 등, 1983; Kumai 등, 1983; Kasahara 등, 1987; Lee 등, 1988; Kawai 등, 1991; Inoue 등, 1993).

톨루엔과 크실렌은 주로 호흡기를 통해 흡입된다. 흡입된 톨루엔의 약 80%가 간에 흡수되고 마이크로솜 내에서 메틸기가 산화되어 벤질알코올(benzyl alcohol)이 되었다가 안식향산(benzoic acid)으로 대사된 후 글리신(glycine)과 포합(conjugation)되어 요중 마노산으로 배설된다(Cohr & Stockholm, 1979; Sim 등, 1996). 체내로 흡수된 크실렌의 95%도 간의 마이크로솜 내에서 두 개의 메틸기 중 하나가 산화되어 메틸벤질알코올이 되었다가, 메틸안식향산을 형성한 뒤 글리신과 결합하여 메틸마노산이 되어 요로 배설되는 유사한 경로를 거치게 된다(Kim 등, 2004).

그러나 요중 마노산은 톨루엔 노출 외에 안식향산나트륨(sodium benzoate)과 같은 식품 첨가제가 함유된 음료수나 빵 등을 섭취하였을 때에도 소변으로 배설되기 때문에 톨루엔에 노출되지 않은 성인에서도 높은 농도로 검출될 수 있으며(Lee 등, 1988), 톨루엔에 노출된 근로자의 경우 건강검진 전에 안식향산나트륨 함유 식품을 섭취하면 요중 마노산이 증가하게 되어 건강검진 결과에 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있다(Sim 등, 1996; Kim 등, 1999; Chang 등, 2000).

국내에서는 일반 인구나 톨루엔 노출 근로자를 대상으로 안식향산나트륨을 함유한 음료 또는 식품물을 섭취한 후 요중 마노산의 농도를 관찰한 연구(Sim 등, 1996; Kim 등, 1999; Kim 등, 1999; Lee, 2004)들이 진행되어 왔다. 그러나 최근 사업장의 작업환경개선으로 유기용제 노출량이 감소되어 저농도로 노출되는 경우가 많으며, 일반적으로 음료수 한 병에 함유되어 있는 안식향산나트륨의 양이 70 mg 내외인 점을 감안할 때, 톨루엔 노출 근로자를 대상으로 한 기존 연구들은 평균 톨루엔 노출 농도가 35 ppm으로 상대적으로 높은 농도이거나(Sim 등, 1996), 안식향산나트륨의 섭취량이 많은(Lee, 2004) 등의 제한점이 있었다. 또한 톨루엔과 크실렌에 동시에 노출되는 근로자를 대상으로 한 연구는 이루어지지 않았다.

본 연구는 저농도의 톨루엔과 크실렌에 동시 노출되는 근로자를 대상으로 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 후

요중 마노산 및 메틸마노산의 시간에 따른 농도변화를 파악함으로써 안식향산나트륨이 톨루엔 및 크실렌 대사산물의 농도변화에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

경상남도에 위치한 모 조선업체에 근무하는 근로자 중 톨루엔과 크실렌에 동시에 노출되는 도장작업을 담당하는 남자 근로자 45명을 톨루엔 및 크실렌 노출군으로, 같은 사업장 내에서 사무직으로 근무하는 남자 근로자 10명을 비노출군으로 하였다. 노출군에 속하는 근로자들은 두 군으로 나누어 한 군(24명)은 안식향산나트륨 음료(D회사-안식향산나트륨 70 mg) 섭취군(이하 노출A군)으로, 다른 한 군(21명)은 안식향산나트륨 비함유 음료 섭취군(이하 노출B군)으로 하였다. 비노출군은 모두 안식향산나트륨 음료(D회사-안식향산나트륨 70 mg) 섭취군으로 하였다. 연구대상자에 대한 설문조사, 요중 대사산물측정 및 기중 노출농도 측정은 2003년 10월에 시행되었다.

2. 연구방법

1) 설문조사

설문은 자기기입식으로 연령, 체중, 근무기간, 보호구 착용여부, 전날의 음주여부, 현재의 흡연여부, 약물 복용여부, 질병여부 등을 조사하였다. 근무기간은 본 회사에 입사하여 해당 부서에 근무한 기간을 측정하였고, 보호구 착용여부는 작업 시 항상 유기용제용 마스크를 착용하는지를 조사하였다. 약물복용여부는 최근에 복용하는 약이 있는지를 묻고, 질병은 지금까지 진단받은 질환이 있는지 조사하였다.

2) 요중 마노산 및 메틸마노산 농도 측정 및 분석

요는 노출군과 비노출군 모두 총 3회에 걸쳐 채취되었다. 첫 번째는 작업시작 5시간 후 안식향산나트륨 함유 음료를 섭취하기 전에 이루어졌고, 첫 번째 요 채취 후 바로 비노출군과 노출A군은 안식향산나트륨 함유 음료를, 노출B군은 비함유 음료를 섭취하도록 하였다 두 번째는 음료섭취 후 1.5시간 후(작업시작 6.5시간 후)에, 마지막 세 번째는 음료섭취 후 3시간 후(작업시작 8시간 후)에 이루어졌다. 요 채취가 이루어지는 날에는 노출군과 비노출군 모두 아침과 점심식사를 회사 구내식당에서 하도록 하였으며, 안식향산이 들어있다고 생각되는 재료는 식사에 포함되지 않도록 메뉴를 구성하였다. 또 아침부터 작업이 끝나는 시점까지 다른 음료수는 섭취하지

않도록 하였다.

요는 채집하여 분석할 때까지 동결 보관하였으며 요중 마노산 및 메틸마노산의 측정은 고속액체 크로마토그래피(HPLC, Shimadzu LC-6A pump, SPD-6AV UV-VIS detector, C-R3A Chromatopac integrator)를 이용하여 NIOSH method (2003)의 방법으로 마노산, o-메틸마노산 그리고 m- & p-메틸마노산 (이하 m, p-메틸마노산으로 약함)을 분리 측정하였다. 즉 요를 원심분리하여 상등액을 여과(Millipore filter 0.22 μ m)한 후 5 μ 를 HPLC에 주입하였으며 HPLC의 측정조건은 column: cosmosil packed 5C₈ (ID 4.6 mm \times 15 cm stainless steel, Waters), mobile phase: acetonitrile/water/acetic acid (20/80/0.02), flow rate: 1.0 ml/min, detector: UV 254 nm 이었다. 요중 마노산 및 메틸마노산의 측정치에 대해서는 크레아티닌(Jaffe modified Kit)으로 보정하였다.

3) 개인별 기중 톨루엔 및 크실렌 농도 측정 및 분석

톨루엔 및 크실렌 노출군에 대하여 활성탄관(charcoal tube)을 개인용 시료 포집장치(MSA Co, 미국)에 장착하여 호흡기 위치에서 작업시작 후 8시간 동안 부착시켜 시료를 포집하였다. 시료가 포집된 활성탄을 유리용기에 옮긴 후 CS₂ 1.5 ml를 넣어 흡착된 유기용제를 용착시키고 용출된 액을 가스크로마토그래피(DS 6200, GC-FID, 한국)로 분석하여 톨루엔과 크실렌의 개인별 시간 가중 평균농도를 산출하였다.

4) 자료분석

비노출군, 노출A군, 노출B군의 일반적 특성 분포를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test 및 카이제곱검정을 실시하였다. 각 시간별 노출A군과 B군 간의 마노산 배설 농도를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를, 각 군별로 시간에 따른 마노산 및 메틸마노산 농도 변화를 비교하기 위해 Friedman's ANOVA by ranks test를 시행하였다. 요중 마노산 농도 및 메틸마노산 배설농도에 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 여부와 톨루엔 및 크실렌의 기중 농도가 미치는 영향을 분석하기 위해 연령, 체중, 근무기간, 질병 유무, 흡연 여부, 전날 음주 여부, 보호구착용 여부 및 약물복용 여부를 보정한 후 다중회귀 분석을 실시하였다. 요중 마노산 농도는 정규분포를 하였으나, 메틸마노산농도는 정규분포를 하지 않아 로그변환 후 다중회귀분석을 실시하였다. 자료분석은 PC-SAS (ver 8.10)을 이용하였으며, 유의수준 5%에서 검정이 이루어졌다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

비노출군의 평균연령은 39.0세, 안식향산나트륨 함유 음료를 섭취한 노출A군은 43.3세, 비함유 음료를 섭취한 노출B군은 47.2세로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 질병 유무, 흡연 여부, 전날 음주 여부, 약물복용 여부도 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 반면 체중은 비노출군에서 가장 많았으며(69.6 \pm 5.3 (kg)), 근무기간은 노출B군에서 가장 길어(12.6 \pm 4.2(년)) 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 노출A군과 B군 간에 기중 톨루엔 농도가 0.5 ppm을 초과하는 군은 각각 14명(58.3%), 8명(38.1%)으로 유의한 차이가 없었으나, 기중 크실렌농도가 3 ppm을 초과하는 군은 각각 18명(75.0%), 7명(33.3%)으로 유의한 차이가 있었다(Table 1). 노출된 톨루엔 농도의 중간값은 0.46 ppm, 평균은 1.19 ppm, 최대값은 7.04 ppm이었고, 크실렌 농도의 중간값은 3.57 ppm, 평균은 7.48 ppm, 최대값은 37.86 ppm이었다(Table에 미제시).

2. 시간에 따른 요중 마노산 및 메틸 마노산 농도의 변화

기중 톨루엔 농도가 0.5 ppm 이하인 경우 음료 섭취 전(근무시작 5시간 후)에는 노출A군과 노출B군 간 요중 마노산 농도에 유의한 차이가 없었으나, 음료를 각각 섭취하고 1.5시간 후에는 두 군 간에 유의한 차이를 보였다(p=0.000). 이후 3시간 후에는 노출A군 0.45 \pm 0.25 (g/gCr), 노출B군 0.31 \pm 0.22 (g/gCr)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 0.5 ppm 초과 톨루엔 노출군에서도 음료 섭취 전에는 요중 마노산 농도에 유의한 차이가 없었으나, 음료섭취 후 1.5시간 후에는 유의한 차이가 발생하였다가 3시간 후에는 유의한 차이가 없어져 비슷한 경향을 보였다(Table 2). 반면 요중 메틸마노산 농도는 기중 크실렌 농도와 관계없이 노출A군과 노출B군 간에 음료 섭취 전, 음료 섭취 1.5시간 후, 3시간 후 모두 유의한 차이가 없었다(Table 2).

각 군 별로 시간에 따른 변화를 보면, 안식향산나트륨 함유 음료를 섭취한 비노출군과 노출A군에서 기중 톨루엔 농도와 관계없이 음료 섭취 후 1.5시간 후에 요중 마노산 농도가 증가하였다가 3시간 후에 감소하는 변화에 유의한 차이가 있었으나, 비함유 음료를 섭취한 노출B군에서는 유의한 차이가 없었다. 요중 메틸마노산 농도는 기중 크실렌농도가 3 ppm을 초과하면서 안식향산나트륨을 함유한 음료를 섭취한 군에서 유의한 차이를 보였으

나, 요중 마노산 농도의 변화와는 달리 시간이 지날수록 점점 높아지는 경향을 보였다(Table 2).

3. 노출군에서 요중 대사산물과 관련변수간의 회귀 분석 결과

다변량분석 결과, 음료 섭취 전에는 요중 마노산 농도에 기중 톨루엔 농도가 유의하게 영향을 주지 못하였으나, 음료 섭취 후 1.5시간에는 기중 톨루엔 농도와 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 모두 유의한 영향을 미쳤고, 음료 섭취 후 3시간에는 기중 톨루엔 농도만이 유의한 영향을 미쳤다(Table 3).

요중 메틸마노산 농도에는 기중 크실렌 농도가 음료 섭취 후 3시간(근무시작 8시간 후)에 유의한 영향을 미쳤으나, 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 여부는 음료 섭취

후 1.5시간, 3시간에 모두 유의한 영향을 미치지 못하였다(Table 3).

고 찰

본 연구를 통해 저농도 톨루엔 및 크실렌 동시 노출 근로자들에서 일반적인 안식향산나트륨 함유 음료(70 mg)의 섭취가 요중 마노산 배설을 일시적으로 증가시키나, 3시간 후에는 그 효과가 사라지는 것으로 조사되었다. Sim 등(1996)의 연구에 의하면, 톨루엔에 평균 35 ppm 가량 노출되는 근로자들이 안식향산나트륨 함유 음료(70 mg) 혹은 음료와 빵을 섭취한 후 30분 경에 요중 마노산 배설량이 최고점에 도달한 이후 차츰 감소하여 150분 경에는 초기 농도 가까이 내려가는 것으로 나타났다. 일반 인구를 대상으로 한 Kim 등(1999)의 연구에

Table 1. The characteristics of study subjects

Variables	Non-exposure (N=10)	Exposure		p-value
		drinking with sodium benzoate (n=24)	drinking without sodium benzoate (N=21)	
Age (mean ± SD, year)	39.0 ± 7.9	43.3 ± 11.3	47.2 ± 6.9	0.090*
Weight (mean ± SD, Kg)	69.6 ± 5.3	62.6 ± 9.8	61.7 ± 9.5	0.026*
Work duration (mean ± SD, years)	7.9 ± 6.1	9.4 ± 6.3	12.6 ± 4.2	0.039*
diagnosis of some disease				
Yes	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0.626†
No	10 (100.0)	21 (87.5)	21 (100.0)	
Smoking				
Yes	7 (70.0)	17 (77.3)	13 (61.9)	0.273†
No	3 (30.0)	5 (22.7)	8 (38.9)	
Previous night alcohol drinking				
Yes	4 (40.0)	11 (45.8)	3 (17.7)	0.06†
No	6 (60.0)	13 (54.2)	14 (82.4)	
Previous coffee drinking				
Yes	6 (60.0)	14 (58.3)	9 (42.9)	0.936†
No	4 (40.0)	10 (41.7)	12 (57.1)	
Drug use				
Yes	2 (20.0)	9 (37.5)	2 (9.5)	0.084†
No	8 (80.0)	15 (62.5)	19 (90.5)	
Protective equipment				
Wearing	0 (0.0)	19 (79.2)	12 (57.1)	0.0001†
Not wearing	10 (100.0)	5 (20.8)	9 (42.9)	
Toluene				
≤0.5 (ppm)	-	10 (41.7)	13 (61.9)	0.175†
>0.5 (ppm)	-	14 (58.3)	8 (38.1)	
Xylene				
≤3 (ppm)	-	6 (25.0)	14 (66.7)	0.005†
>3 (ppm)	-	18 (75.0)	7 (33.3)	

* Kruskal Wallis test

† Fisher's exact test

서도 안식향산나트륨 함유 음료 시음 후 3시간 후의 요중 마노산 배설 농도는 시음 전 마노산 농도와 유의한 차이가 없었다. Gotoh 등(1990)도 청량음료 시음 30분 후에 요중 마노산 농도가 최고치에 달하며 150분 경과시 초기치와 유사한 수준으로 떨어졌다고 보고하고 있어 본 연구에서 음료 섭취 후 3시간 후에는 안식향산나트륨 함유 음료 섭취군과 비함유 음료 섭취군의 차이가 없어진 것과 유사한 결과를 보이고 있다. Hiromi & Akio(1987)는

초기 농도로 돌아오는데 4시간 정도가 소요되는 것으로 보고하고 있으나 이는 안식향산나트륨의 섭취량의 차이에 기인하는 것으로 추정된다.

일반 인구를 대상으로 한 Kim 등(1999)의 연구에 의하면 안식향산나트륨 양이 총 140 mg인 알프스-D의 섭취에 따른 요중 마노산 배설량만이 섭취 후 1시간에 통계적으로 유의하게 증가되었다가 그 후 감소되는 경향을 나타내었으나, 테미소다, 오렌지쥬스, 복숭아쥬스, 포카리

Table 2. The change of urinary hippuric acid and methyl hippuric acid by toluene and xylene exposure level and beverage drinking with sodium benzoate (g/g · Cr)

	Air level	Time	Non-Exposure	Exposure		p-value*
			drinking with sodium benzoate	Drinking with sodium benzoate	Drinking without sodium benzoate	
Hippuric acid	Toluene ≤ 0.5 ppm	Before drinking	0.24 ± 0.17	0.44 ± 0.26	0.42 ± 0.21	1.000
		After 1.5hrs	0.97 ± 0.44	0.68 ± 0.26	0.28 ± 0.16	0.000
		After 3hrs	0.30 ± 0.20	0.45 ± 0.25	0.31 ± 0.22	0.182
		p-value†	0.000	0.000	0.088	
	Toluene > 0.5 ppm	Before drinking	-	0.57 ± 0.33	0.76 ± 0.34	0.152
		After 1.5hrs	-	0.92 ± 0.46	0.50 ± 0.31	0.037
		After 3hrs	-	0.76 ± 0.30	0.69 ± 0.44	0.562
		p-value†	-	0.009	0.154	
Methyl hippuric acid	xylene ≤ 3 ppm	Before drinking	0.01 ± 0.01	0.07 ± 0.05	0.06 ± 0.05	0.564
		After 1.5hrs	0.01 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.322
		After 3hrs	0.01 ± 0.02	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.04	0.064
		p-value†	0.848	0.182	0.445	
	Xylene > 3 ppm	Before drinking	-	0.16 ± 0.17	0.12 ± 0.12	0.565
		After 1.5hrs	-	0.59 ± 0.63	0.27 ± 0.11	1.000
		After 3hrs	-	0.76 ± 0.92	0.34 ± 0.28	0.486
		p-value†	-	0.001	0.104	

* Kruskal Wallis test

† Friedman's ANOVA by ranks

Table 3. Multiple regression analysis of urinary hippuric acid and methyl hippuric acid in exposed group*

Depend-ent variable	Time	Independent variables	β (SE)	t-value	p-value	Model R-square
Hippuric acid	Before drinking	Tolene exposure > 0.5 ppm	0.10 (0.11)	0.89	0.116	0.389
		Drinking with sodium benzoate	0.34 (0.13)	2.57	0.016	
	After 3hrs	Tolene exposure > 0.5 ppm	0.34 (0.12)	0.16	0.007	0.575
		Drinking with sodium benzoate	-0.002 (0.12)	0.12	0.987	
Log methyl hippuric acid	Before drinking	Xylene exposure > 3 ppm	0.51 (0.53)	0.97	0.340	0.364
		Drinking with sodium benzoate	0.22 (0.68)	0.33	0.747	
	After 1.5hrs	Xylene exposure > 3 ppm	0.56 (0.66)	0.84	0.405	0.454
		Drinking with sodium benzoate	0.22 (0.68)	0.33	0.747	
	After 3hrs	Xylene exposure > 3 ppm	1.12 (0.38)	2.81	0.009	0.613
		Drinking with sodium benzoate	0.39 (0.41)	0.96	0.344	

* Adjusted for age, weight, job duration, current disease status, smoking, alcohol drinking, protective equipment and drug management.

스웨트의 섭취에 따른 요중 마노산의 시간에 따른 배설량에는 유의한 차이가 없었다. 알프스-D 이외의 음료수는 안식향산나트륨 함유량이 낮기 때문에 요중 마노산 배설에 유의한 차이를 주지 못한 것으로 해석되었는데, 본 연구에서는 노출되는 톨루엔의 농도와 무관하게 일반적으로 시중에 판매되고 있는, 안식향산나트륨이 70 mg 함유된 음료수도 요중 마노산 배설에 유의한 영향을 미치는 것으로 조사되었다.

톨루엔의 주 인체 침입 경로는 호흡기를 통한 흡입이며, 흡입된 톨루엔의 약 7~20% 가량이 호흡기를 통해 변화되지 않은 형태로 배출되고, 나머지 약 80% 이상은 간으로 흡수된다. 간으로 흡수된 톨루엔은 간세포 마이크로솜의 cytochrome P450 체계에 의해 촉매되는 산화작용에 의해 메틸기(methyl)가 수산화 반응(hydroxylation)을 거쳐 안식향산으로 대사된 후 다시 글리신과 결합하여 약 80%는 마노산의 형태로 소변으로 배설된다(Cohr & Stockholm, 1979; Bøllum 등, 1985; De Rosa 등, 1987; Ogata 등, 1987; Takahashi 등, 1987). 마노산의 반감기는 1~2시간이며 완전히 배설되는 데는 24시간 정도 걸린다(Ogata 등, 1970; Wallen, 1986). 요중으로 배설되는 톨루엔의 대사산물은 마노산 이외에도 o-, m-, p-cresol 및 benzoyl glucuronide가 있으나 마노산이 대부분을 차지하기 때문에 노출지표로서 마노산이 가장 많이 쓰인다(Hjelm 등, 1994; Sim 등, 1996; Kim 등, 1999).

체내로 흡수된 크실렌의 95%도 간의 마이크로솜 내에서 두 개의 메틸기 중 하나가 산화되어 메틸벤질알코올을 형성한 후, 알코올 탈수소효소와 알데히드 탈수소효소에 의해 메틸안식향산으로 대사되고 글리신과 결합하여 메틸마노산이 되어 요로 배설되는 경로를 거치게 된다(Kim 등, 2004). 이와 같이 톨루엔과 크실렌은 우선 cytochrome P450-mediated side-chain oxidation에 의해 대사되고 글리신과 포함하는 과정을 공유하게 된다(Tardif 등, 1993). Ethanol-inducible hepatic P450-IIIe1이 두 유기용제의 산화대사에 관여하는 중요한 isoform으로 알려져 왔으며(Liira 등, 1991; Nakajima 등, 1991), 이러한 관찰들이 톨루엔과 크실렌간의 대사 상호작용이 있을 수 있다는 가능성을 제시하였다(Tardif 등, 1993).

따라서 많은 연구들이 인간에서 톨루엔과 크실렌의 상호작용을 조사하기 위해 진행되어 왔으며(Huang 등, 1994), 대사 상호작용의 정도는 노출강도에 달려있을 것이라고 여겨지고 있다(Tardif 등, 1991; Huang 등, 1994; Ikeda, 1995). 경쟁적인 대사 상호작용은 100 ppm 이상의 농도나 그 이하의 농도라고 하더라도 높은 수준의 노출농도에서만 관찰된다. 이는 대사 상호작용이 일어나는 역치가 있다는 가설을 가능하게 하며(Ikeda,

1995), 그러한 억제적 대사 상호작용은 유기용제 농도의 혈중 상승과 신경독성작용의 증가로 나타나게 된다(Tardif 등, 1993).

본 연구에서도 저농도의 톨루엔과 동시에 크실렌에 노출되는 근로자에서 안식향산나트륨이 요중 메틸마노산 배설에 영향을 주지 못 했는데, 이것은 안식향산나트륨의 대사과정 중 메틸화가 일어나지 않을 뿐만 아니라, 톨루엔과 크실렌에 저농도로 동시에 노출되는 경우 두 물질간 상호작용이 일어나지 않아 안식향산나트륨의 대사과정도 크실렌의 배설작용에는 영향을 미치지 않았기 때문으로 추측된다.

요중 마노산 배설량은 정상적인 소변에서도 나타나며 안식향산과 글리신이 함유되어 있는 식품을 섭취하면 그 양이 증가한다(Ogata, 1985; Villanueva 등, 1994). 특히, 안식향산나트륨은 식품보존제로 쓰이므로 이것이 함유된 식품을 섭취하였을 때에는 톨루엔에 노출되지 않은 정상인에서도 마노산이 높은 농도로 검출될 수 있다(Lee 등, 1988; Cho, 1989; Valanueva 등, 1994; Sim 등 1996; Kim 등, 1999). 이밖에 톨루엔 노출 이외에도 스티렌(styrene), 에틸벤젠(ethyl benzene) 등의 직업적 노출에 의해서도 증가될 수 있다(Kim 등, 1999). 또한 흡연과 음주가 톨루엔이 마노산으로 대사되는 것을 억제하는 것으로 알려져 있다(Waldron 등, 1983; Inoue 등, 1986). 그러므로 요중 마노산 배설농도를 측정하여 톨루엔 노출의 생물학적 모니터링으로 사용하고자 할 때에는 기중 톨루엔 농도나 작업 강도 외에도 안식향산이 함유된 음식물의 섭취 및 기타 대사에 관여하는 여러 가지 요인을 복합적으로 고려하여야 한다.

우리나라에서 시중에 판매되고 있는 청량음료 또는 건강음료는 접대음료로 또는 피로회복용으로 상용하는 경우가 많으며 이들 음료에는 다양한 양의 안식향산나트륨이 보존제로 함유되어 있다. 따라서 톨루엔 노출 근로자의 경우 이러한 것들을 건강검진 전에 시음한 경우 요중 마노산이 증가하게 되며 건강검진 결과에 영향을 미치게 될 가능성이 있으며(Sim 등, 1996; Kim 등, 1999; Chang 등, 2000), 본 연구에서도 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 후 3시간 이내에 요중 마노산을 검사할 경우 그릇된 검사결과가 도출될 수 있다는 것을 확인하였다.

이 연구의 제한점은 첫째, 요중 마노 배설량을 측정하기 위해 순간뇨를 사용하였기 때문에 24시간 뇨를 통해 얻을 수 있는 유기용제 체내 흡수량의 정확한 결과를 얻는 데(Ikeda & Hara, 1980)에는 한계가 있었다. 그러나 본 연구의 목적이 톨루엔이나 안식향산나트륨의 흡수량을 파악하고자 하는 것이라기보다는, 안식향산나트륨이 특수건강진단 시 실제로 사용되는 순간뇨에 미치는 영향을 알아보기 위한 것이었으므로 이에 적절한 방법이었

다고 할 수 있다. 둘째, 조사대상자의 수가 적어 statistical power가 감소할 수 밖에 없었다.

이러한 한계에도 불구하고 본 연구는 저농도 톨루엔과 크실렌 동시 노출 근로자들에게 일반음료에 함유된 안식향산나트륨이 요중 대사산물에 시간에 따라 미치는 영향을 탐구했던 연구가 부족했던 점을 비추어 볼 때 의의가 크다고 할 수 있다. 톨루엔에 노출되는 근로자들에 대해서는 적은 농도에서도 특수건강진단 시 요중 마노산 농도를 측정하기 최소 3시간 이전부터는 안식향산나트륨이 함유된 식품을 섭취하지 않도록 주의해야 할 것이다.

요 약

목적: 저농도의 톨루엔과 크실렌에 동시 노출되는 근로자를 대상으로 안식향산나트륨 함유 음료 섭취가 요중 마노산 및 메틸마노산 배설 농도의 시간에 따른 변화에 미치는 영향을 파악하고자 하였다.

방법: 모 조선업체에 근무하는 근로자 중 사무직 남자 근로자 10명을 비노출군으로, 톨루엔과 크실렌에 동시에 노출되는 도장작업 남자 근로자 45명을 노출군으로 하였다. 노출군에 속하는 근로자들은 두 군으로 나누어 한 군(24명)은 안식향산나트륨 음료 섭취군(이하 노출A군)으로, 다른 한 군(21명)은 안식향산나트륨 비함유 음료 섭취군(이하 노출B군)으로 하였다. 2003년 10월 경 설문 조사와 함께 개인별로 기중 톨루엔과 크실렌 농도 및 요중 대사산물을 측정하였다. 요중 대사산물 측정은 총 3회 하였으며, 첫 번째는 음료 섭취 전(작업시작 5시간 후)에, 두 번째는 음료 섭취 후 1.5시간에, 세 번째는 음료 섭취 후 3시간에 이루어졌다.

결과: 요중 마노산과 메틸마노산 농도에 공기 중 톨루엔 및 크실렌 노출수준과 안식향산나트륨 함유 음료 섭취가 시간에 따라 영향을 미치는지 알아보기 위한 다변량분석 결과, 음료 섭취 후 1.5시간에는 공기 중 톨루엔 농도와 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 모두 유의한 영향을 미쳤고, 음료 섭취 후 3시간에는 공기 중 톨루엔 농도만이 유의한 영향을 미쳤다. 요중 메틸마노산 농도에는 음료 섭취 후 3시간(근무시작 8시간 후)에는 기중 크실렌 농도가 유의한 영향을 미쳤으나, 안식향산나트륨 함유 음료 섭취 여부는 유의한 영향을 미치지 못하였다.

결론: 본 연구를 통해 저농도 톨루엔 및 크실렌 노출 근로자들이 안식향산나트륨 함유 음료를 섭취하는 경우 요중 마노산 배설이 일시적으로 증가하며, 3시간 후에는 그 효과가 사라지는 것을 확인하였다. 따라서 톨루엔에 노출되는 근로자들에 대해서는 저농도에서도 특수건강진단 시 요중 마노산 농도를 측정하기 최소 3시간 이전부터는 안식향산나트륨이 함유된 식품을 섭취하지 않도록 주

의해야 할 것이다.

참고문헌

- Bølum J, Andersen I, Lundqvist GR, Molhave L, Pedersen OF, Vaeth M, Wyon DP. Response of solvent exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ and Health* 1985;11:271-80.
- Chang SH, Chun BC, Lee WJ, Christiani DC. Urinary hippuric acid excretion after consumption of nonalcoholic beverages. *Inter J Occup Envi Health* 2000;6(3):238-42.
- Cho BM. Urinary Concentraion of hippuric acid and methylhippuric acid after occupational exposure to toluene, xylene. *J Pusan Medical College* 1989;29(2):109-19. (Korean)
- Cohr KH, Stokholm J. Toluene, A toxicological review. *Scand J Work Environ and Health* 1979 ;5:71-90.
- De Rosa E, Bartolucci GB, Sigon M, Callegago R, Perbellini L, Broupnone F. Hippuric acid and o-cresol as biological indicators of occupational exposure to toluene. *Am J Ind Med* 1987;11:529-37.
- Gotoh M, Ogino K, Kobayashi H, Hobara T. Effects of soft drink intake on the concentration of urinary hippuric acid in workers exposed to toluene. *Japanese Journal of Industrial Health* 1990;32:28-9.
- Hiroimi M & Akio O. Effect of intake of refrigerants in excretion of hippuric acid in urine. *Jap J Ind Health* 1987;26(1):105-16.
- Hjelm EW, Lof A, Sato A, Colmsjo A, Lundmark BO, Norstrom A. Dietary and ethanol induced alterations of the toxikokinetics of toluene in humans. *Occup Environ Med* 1994;51(7):487-91.
- Huang MY, Jin C, Liu YT, Li BH, Qu QS, Uchida Y, Inoue O, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I. Metabolism. *Occup Environ Med* 1994;51(1):42-6.
- Ikeda M. Exposure to complex mixtures: implications for biological monitoring. *Toxicol Lett.* 1995;77(1-3):85-91.
- Ikeda M & Hara I. Evaluation of the exposure to organic solvents by means of urinalysis for metabolites. *Jap J Ind Health* 1980;22:3-17.
- Inoue O, Seiji K, Watanabe T. Possible ethnic difference in toluene metabolism: A comparative study among Chinese, Turkish and Japanese solvent workers. *Toxicol Letters* 1986;34:167-74.
- Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Nakatsuka H, Jin C, Liu SJ, Ikeda M. Effects of smoking and drinking on excretion of hippuric acid among toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64(6):425-30.
- Inoue T, Takeuchi Y, Hasanaga N, Ono Y, Iwata M, Ogata M, Saito K, Sakurai H, Hara I, Mitsushita T, Ikeda M. A nationwide survey on organic solvent components in various solvent products: Part I. Homogeneous products such as thin-

- ners, degreasers and reagents. *Ind Health* 1983;21:175-83.
- Kasahara M, Suzuki H, Takeuchi Y, Hara I, Ikeda M. n-Hexane, benzene and other aromatic components in petroleum distillate solvents in Japan. *Ind Health* 1987;25:205-14.
- Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Uchida Y, Iwami O, Iguchi H, Ikeda M. Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63(1):69-75.
- Kim CS, Koh SB, Kim H, Park SK, Chang SH. A study on polymorphysm affecting excretion of urinary methylhippuric acid due to xylene exposure. *J Prev Med Public Health* 2004;37(4):321-8. (Korean)
- Kim JI, Park TH, Jung KY, Shin HR, Kim JY. Urinary hippuric acid excretion by intake of food and drink. *Korean J Occup Environ Med* 1999;11(4):516-26. (Korean)
- Kim JS, Kim CS, Chang SH. An experimental study of urinary hippuric acid excretion after drinking soft drink. *The Konkuk J of Medical Sciences* 1999;9:17-26. (Korean)
- Kumai M, Koizumi A, Saito K, Sakurai H, Inoue T, Takeuchi Y, Hara I, Ogata M, Matsushita T, Ikeda M. A nationwide survey on organic solvent components in various solvent products:Part II. Heterogeneous products such as paints, inks and adhesives. *Ind Health* 1983;21:185-97.
- Lee SH, Kim HA, Lee BK, Lee KM. Urinary excretion of hippuric acid and o-cresol and subjective symptoms among workers occupationally exposed to toluene. *Korean J Occup Health* 1988;27(2):4-11. (Korean)
- Liira J, Elovaara E, Raunio H, Riihimaki V, Engstrom K. Metabolic interaction and disposition of methyl ethyl ketone and m-xylene in rats at single and repeated inhalation exposures. *Xenobiotica* 1991;21(1):53-63.
- Nakajima T, Wang RS, Elovaara E, Park SS, Gelboin HV, Hietanen E, Vainio H. Monoclonal antibody-directed characterization of cytochrome P450 isozymes responsible for toluene metabolism in rat liver. *Biochem Pharmacol* 1991;41(3):395-404.
- NIOSH, <http://www.test.cds.gov/niosh/nmam/pdfs/8301.pdf>.2003.
- Ogata M, Taguchi T. Quantization of urinary metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 1987;59(3):263-72.
- Ogata M, Tomokuni K, Takatsuka Y. Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methyl hippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test exposure. *Brit J Industr Med* 1970;27:43-50.
- Ogata M. Indices of biological monitoring with special reference to urinalysis for metabolites of organic solvents. *Jap J Ind Health* 1985;27:229-41.
- Sim SH, Park JI, Son JI. Effect of benzoic acid containing foods on the urinary hippuric acid concentration in workers exposed to toluene. *Korean J Occup Med* 1996;8(3):526-34. (Korean)
- Takahashi S, Kagawa M, Inagaki O, Akane A, Fukui Y. Metabolic interaction between toluene and ethanol in rabbits. *Arch Toxicol* 1987;59(5):307-10.
- Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. Physiologically based modeling of the toxicokinetic interaction between toluene and m-xylene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;120(2):266-73.
- Tardif R, Lapare S, Plaa GL, Brodeur J. Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:279-84.
- Villanueva MB, Jonai H, Kanno S, Takeuchi Y. Dietary sources and background levels of hippuric acid in urine: comparison of Philippine and Japanese levels. *Ind Health* 1994;32(4):239-46.
- Waldron HA, Cherry N, Johnson JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Intern Arch Occup and Env Health* 1983;51:365-9.
- Wallen M. Toxicokinetics of toluene in occupationally exposed volunteers. *Scand J Work Environ and Health* 1986;12:588-93.