

톨루엔 디이소시아네이트 폭로 근로자들의 작업방법에 따른 대사물질의 비교 및 면역능에 관한 연구

부산대학교 의과대학 예방의학 및 산업의학교실

이수일 · 조병만 · 황인경 · 이철호 · 박정래

— Abstract —

A Study on Comparison of the Metabolites Related with Working Methods and Immunity of the Toluene diisocyanate-Exposed Workers

Su-Il Lee, Byung-Man Cho, In-Kyung Hwang
Cheol-Ho Lee, Jung-Rae Park,

*Department of Preventive and Occupational Medicine,
College of Medicine, Pusan National University*

Following recent advanced industrialization, the amount of polyurethane to use as thermal insulating materials, upholstery, mattresses and packing materials in automotive and furniture industry is increasing world-widely, and the number of polyurethane-producing worker will be increased. Because the numerous organic solvents are used in polyurethane-producing factory, the workers in this work site is exposed to many organic solvents. Of the organic solvents, Toluene Diisocyanate(TDI) has many hazardous effects to human.

The effects of TDI on human are the irritation to respiratory mucosa and gastrointestinal symptoms. Conjunctival irritation, dermal inflammation (redness, pain, vesicular formation) and gastrointestinal symptom(nausea, vomiting, abdominal pain) are reported just after short-term exposure of TDI.

TDI is known to give rise to bronchial asthma, as the immune disorder. And because of strongly volatile characteristics of TDI, it is suggested as a more injurious material to human health, especially human immune system, than other organic solvents. Bronchial asthma inducing mechanism of TDI is not clearly known, but on the analogy of TDI-induced symptoms and recent studies, early-onset asthma is type I hypersensitivity reaction mediated by immunoglobulin E (IgE), and late-onset asthma is maybe type III hypersensitivity reaction by circulating IgG.

And we know that the complicated human immune function is likely to move in such

that mechanisms, there are not studies on immune indices evaluating the bronchial asthma-related immune function. The evaluation of change patterns of humoral immunity including IgE and IgG and cellular immunity including T-helper cell, T-suppressor cell and T-cytotoxic cell will be helpful to evaluate exposure degrees and prognosis in TDI-exposed workers.

Because TDA(toluene diamine) as a biological exposure index of TDI becomes the focus of interest, we know that a study on the correlation between urinary TDA and air TDI and immunological indices will make a contribution to biological effect monitoring indices.

We examined human immunity indicators such as WBC, %Lymph (percentile of Lymphocyte in WBC), %T-cell(percentile of T-lymphocyte in total lymphocyte), CD4, CD8, C3, C4, IgA, IgG, IgM, IgE in peripheral blood to evaluate the health hazard of the TDI-exposed workers. And we examined TDA to evaluate correlation between exposure and effect.

Total 90 subjects was selected, 45 workers who worked in the polyurethane -producing factories as an exposed group, and 45 cases who were office workers(10 cases), other blue collors(27 cases), and medical college students(8 cases) as a control group. And the results were as follows :

1. The logarithm of IgE $-\text{Log}_{10}(\text{IgE}) \pm \text{SD}$ in peripheral blood of a exposed group was significantly higher than a control group, 2.22 ± 0.62 in case group compared with 1.98 ± 0.53 in control group. ($p < 0.05$)
2. IgA and IgM in the polyurethane-producing workers were $261.02 \pm 83.12 \text{ mg/dl}$, $151.97 \pm 59.64 \text{ mg/dl}$, respectively, and 292.77 ± 100.45 , 179.17 ± 100.78 in control group. IgA and IgM was slightly lower in polyurethane-producing group than control. ($p > 0.05$)
3. WBC, %Lymph, %T-cell, C3, C4, CD4, CD8, CD4/CD8 ratio and IgG in case group were $6,391.1 \text{ ea/ml}$, 37.53% , 59.54% , 76.68 mg/dl , 30.54 mg/dl , $0.76 \times 10^9 \text{ ea/L}$, $0.63 \times 10^9 \text{ ea/L}$, 1.39 , and 1606.29 mg/dl , respectively, and $6,974.7 \text{ ea/ml}$, 35.12% , 59.64% , 71.95 mg/dl , 33.94 mg/dl , $0.80 \times 10^9 \text{ ea/L}$, $0.61 \times 10^9 \text{ ea/L}$, 1.39 , and 1581.51 mg/dl in control group. There was no statistical sinificance between two groups. ($p > 0.05$)
4. In the comparison of each other companies, average of individual urinary TDA in polyurethane paint manufacturing companies is higher than that of polyurethane sponge foaming companies. And, the concentration of 2,6-TDA which is a metabolite of well-vaporized 2,6-TDI is higher than that of 2,4-TDA in the polyurethane sponge foaming companies. But, the concentration of 2,4-TDA which is a metabolite of ill-vaporized but well skin-absorbed 2,4-TDI is higher in polyurethane paint manufactures.
5. There were no statistical significance in the correlations between individual urinary TDA and immunologic indices.

Key Words : Toluene diisocyanate(TDI), Tolene diamone(TDA), Human immune system, Polyurethane-producing workers

서 론

현대의학이 이루어낸 최고의 성과인 세균성 감염의 정복과 종양치료의 눈부신 발전에도 불구하고 천식을 비롯한 류마치스성 관절염, 알레르기성 질환

같은 질병으로 대표되는 면역성 질환은 각종 알레르기원이 포함되는 산업장 작업환경 유해물질이나 환경오염물질의 질적, 양적인 증가로 인하여 우리의 주위에 언제나 상존하고 있으며 재발과 증증화의 방지 그리고 완치를 위한 의학적 접근이 계속되고 있는 질병군이다.

이러한 면역성 질환의 대표적인 질병인 천식의 경우 주로 집안의 집먼지, 진드기 등을 알러젠(allergen)으로 하는 외인성 천식과 그 원인이 밝혀지지 않는 내인성 천식으로 분류되고 있으나 산업장에서 발생하는 여러 가지 화학물질이나 목재먼지 등도 중요한 알러젠으로 작용하고 있음도 잘 알려져 있다.

작업장의 공기중에 포함된 먼지, 가스, 증기, 방향성 연무 등의 흡입에 의한 기관지의 가역적인 폐쇄에 의해 발생하는 기관지 천식은 알레르기성 또는 비(非)알레르기성의 발병기전으로 발생하는 직업성 호흡기 질환 가운데 가장 흔한 것으로 알려져 있으며 작업장내의 유해물질에 의한 직업성천식의 발생은 그 작업장에서 일하고 있는 근로자에게만 국한되지 않고 공장 주위에 거주하는 지역 주민에게도 피해를 입히는 사회의학적 문제를 일으키기도 한다.

직업성 천식은 산업의학의 창시자인 Ramazzini가 곡물운반자 가운데서 직업과 관련된 천식을 처음 기술한 이래 실험동물 취급자, 제약회사 근무자, 제빵공, 백금 취급자, anhydride 취급자에서 보고되고 있으며 toluene-diisocyanate(TDI)를 포함하여 diisocyanate 계열화합물이 천식을 일으킨다는 사실이 1951년에 처음 보고된 이래로 우리나라에서도 TDI를 취급한 근로자에서 천식발생이 보고되었다. TDI는 제 2차 세계대전동안 독일에서 군수품을 만들기 위해 사용하였으나 호흡기계에 미치는 심각한 영향 때문에 사용의 제한이 있었다.

그러나 경제가 발달되고 각종 생활용품에 대한 소비자의 요구가 점점 증가되는 추세에 따라 차량시트나 소파, 침대, 쿠션, 벨트, 타이어나 건축, 선박, 가구나 목공 도료 등의 생산에 이용되는 폴리우레탄(polyurethane) 수지나 폴리우레탄 도료를 취급하는 업종이 많아지고(Daniel 등, 1992) 이 폴리우레탄 생산의 원료가 되는 TDI를 취급하는 업종도 증가함에 따라 TDI에 폭로되는 근로자의 건강관리 문제가 직업병 발생 예방차원에서 산업의학적인 관심의 대상이 되고 있다.

TDI 폭로 정도를 평가하는 방법으로 작업 공기중의 TDI농도를 측정하는 방법이 있으나 이는 호흡기 폭로이외의 피부 흡수나 소화기를 통한 폭로 정도를 알 수 없는 단점이 있으므로 이를 보완하기 위해서 그 대사물질인 Toluene Diamine(TDA)을 소변에서 측정하여 활용하고자 하는 연구가 시도 되어져

왔다. 그러나 연구 방법이나 결과에 있어서 서로 상이한 결론(안연순 등, 1995; Rosenberg & Savolainen, 1986; Persson 등, 1993; Maitre, 1993; Skarpine 등, 1991; Brorson 등, 1991)이 제시되고 있어 실제적으로 근로자의 보건관리에는 활용되지 못하고 있는 실정이다.

또한 TDI가 천식을 유발하는 기전으로 early-onset asthma는 IgE가 매개하는 Type I hypersensitivity reaction이, late-onset asthma는 IgG가 관련된 Type III hypersensitivity reaction이 관여하며, Dual-onset asthma는 이러한 Type I과 III가 조합된 기전을 보인다고 유추되고 있다(Xaver 등, 1996; Michael 등, 1990). 국내에서도 몇몇 TDI관련 연구(안연순 등, 1995; 박해심 등, 1991; 이미경 등, 1986; 이세훈 등, 1992)가 이루어졌으나 이는 주로 TDI로 인해 야기된 건강장애에 대한 사례 연구나 천식 유발과 관련된 면역 지표에 대한 연구, 생물학적 모니터링에 관한 연구들이 부분적으로 이루어졌을 뿐이다. 그러므로 본 연구에서는 TDI 취급 근로자의 소변에서 그 대사산물인 TDA를 측정하고 인체의 전반적인 면역학적 지표에 대한 분석을 실시하여 산업보건학적 측면에서 TDI의 생물학적 모니터링을 위한 TDA 적용 가능성을 평가하고 폭로에 따른 면역학적 지표의 변화를 연구하여 TDI 취급 근로자 관리를 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 2월에 경상남도 양산지역에서 TDI를 사용하여 폴리우레탄함유 페인트를 제조하는 4개 사업장과 폴리우레탄 스폰지를 만드는 2개 사업장을 임의 선택하여 TDI에 직접 폭로되는 근로자 45명을 폭로군으로 설정하고 대조군으로는 TDI를 취급하지 않는 생산직 근로자, 일반 사무직 근로자, 병원근로자 및 의과대학생 45명을 선정하였다.

폭로군의 선정시에는 TDI취급 업무와 관계없는 알레르기, 류마티스성 질환, 천식 등의 질환이 있거나 면역기능에 영향을 미칠 수 있는 현재의 기타 증상 및 약물 복용 유무를 조사하여 대상에서 제외시켰으며 대조군 역시 면역학적인 변화를 야기시킬 수 있는 질환이 있는 경우에는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1. 공기 중 TDI 농도 측정

(1) 시료의 채집

기중 TDI의 흡수용액을 초산과 염산 및 증류수로 만들어 포집기(미젯 임핀저)에 10ml 정도를 넣어 지역 시료를 채집한다. 채집시 흡입 유량은 0.2 L/min로 보정하여 포집하며 TDI를 이용한 폴리우레탄 스폰지 제작공정의 경우 발포작업시에만 TDI 폭로가 이루어지므로 채집시간은 TDI작업을 하는 100분간 포집하고, TDI함유 페인트를 만드는 작업의 경우에는 배합이나 포장부서에서 100분간 포집한 후 임핀저를 밀폐한 뒤 분석실로 운반한다(OSHA, 1990).

(2) 시료 분석(문헌출처:작업환경측정분석)

현재 우리나라에서 사용하는 TDI는 2,4-TDI와 2,6-TDI가 혼합된 것을 사용하고 있다. 본 연구의 대상 작업장의 경우는 모두 2,4-TDI가 80%, 2,6-TDI가 20%인 것을 사용하고 있었다. 본 연구에서는 기술적인 문제로 2,4-TDI만을 측정하여 기중 TDI 농도로 하였다.

- ① 기중 2,4-TDI를 분석하기 위해 채취한 시료(임핀저내의 흡수용액) 10 ml에 다이조화 시약($\text{NaNO}_2 + \text{NaBr}$) 0.5 ml를 넣어 혼합한 뒤 2분간 방치한다.
- ② 방치한 용액을 설파민산암모늄용액($\text{HN}_2\text{SO}_2 \text{NH}_4$) 0.5 ml를 넣어 혼합한 뒤 2분간 방치한다.
- ③ 위의 용액에 Na_2CO_3 1ml와 N-(1-Naphthyl)-Ethyldiamine 0.5 ml를 가하여 혼합하고 15분간 정지한다.
- ④ 이 용액을 UV(Shimadzu-UV1201)를 이용하여 550 nm에서 흡광도를 측정한다.

2. 혈액내 면역학적 지표 측정

(1) 혈액의 채취 및 운반

폭로군 및 대조군에게서 혈액 12 CC를 채취한다. 채취된 혈액을 1시간내에 원심분리한 후 serum을 분리하여 드라이 아이스내에서 냉동시켜 3시간내에 분석실로 운반한다.

(2) 분석

- ① T-lymphocyte는 Simultest kit인 Flowcy-

tometry(Becton Dickinson)로 분석한다.

- ② 면역 글로불린은 Nephelometer로 분석한다.

3. 요중 TDA의 측정

(1) 시료의 채집

폭로군을 대상으로 오후 작업 시작 2시간이 지난 후 소변을 채집한다. 채집한 시료는 즉시 H_2SO_4 (황산과 증류수를 1:4로 혼합한 용액) 1 ml로 처리하여 변성을 방지하고, 드라이 아이스로 냉동하여 운반한 후 전처리 전까지 -200℃에 냉동보관한다.

(2) 소변시료 분석(NIOSH 분석방법)

- ① 시료 1ml를 마개달린 시험관에 옮긴후 6M 염산 1.5 ml를 가하고 vortex mixer에서 혼든 후 냉장고에 넣어 둔다.
- ② 다음 날 9시부터 4시반까지 끓는 물에서 가수분해한다.
- ③ 가수분해후 vortex mixer에서 흔들여 줌으로써 시험관내에 생성된 검은 덩어리를 suspension 시킨다. 냉장고에 넣어둔다.
- ④ 다음날 반응시약 HFBA(Hexafluorobutyric anhydride)를 미리 냉장고에서 꺼내 상온으로 한다.
- ⑤ 가수분해된 시료를 냉장고에서 꺼내어 상온으로 한 후 0.5 g NaCl, 2ml의 NaOH, 2ml toluene을 가하고 흔들여 mixing한다.
- ⑥ 원심분리기에서 1500 rpm, 10분간 분리하여 액을 가른다.
- ⑦ 톨루엔의 윗층을 1.5 ml 취하여 HPLC auto-sampler용 vial에 옮긴후 반응시약 20 ul를 가하고 혼든다.
- ⑧ 1 M phosphate buffer(ph 7.5, 녹색 Jar) 1ml를 가하고 뚜껑을 넣는 즉시 vortex mixer에서 혼든다.
- ⑨ toluene층을 GC용 vial에 넣고 capping한다.
- ⑩ 위 용액을 GC/ECD(Shimadzu GC-14B)로 분석한다.
- ⑪ 요배설량의 변화에 따른 차이는 Jaffe법으로 측정된 요중 크레아티닌 배설량으로 보정하였으며 요시료가 극히 농축되었거나(요중 크레아티닌 농도>3g/l) 또는 희석되어진 경우(요중 크레아티닌 농도<0.5g/l)는 다시 시료를 채취하여 분석하였다(ACGIH, 1993).

Table 1. Operating condition of GC/ECD

Description	Condition
Column	HP-5 (30m, 0.25mm, 0.25 μ m)
Liquid phase	5% diphenyl & 95% dimethyl polysiloxane
Injection volume	1 μ l
Injection temperature	250 $^{\circ}$ C
Detection temperature	290 $^{\circ}$ C
Oven temperature initial	170 $^{\circ}$ C
	increasing 15 $^{\circ}$ C/min ending 250 $^{\circ}$ C
Carrier gas	99.999 % nitrogen gas

GC/ECD의 조건은 Table 1.과 같다.

4. 통계학적 검정

SPSS 통계패키지를 이용하여 작업장별 기중 TDI 농도의 기하평균과 분포를 구하고, 요중 대사산물 측정치는 요중 2,4- 및 2,6-TDA의 기하평균과 분포를 구하여 이들의 상관관계를 분석하였으며 폭로군에서의 요중TDA 농도와 면역능의 관계를 보기 위하여 상관분석을 실시하였다.

연구결과

1. 대상 근로자의 일반적 특성 및 작업력(Table 2)

TDI취급 근로자들의 평균연령은 33.4 \pm 7.9세이고, 대조군의 평균연령은 30.6 \pm 7.7세 였으며 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 남녀별 분포, 결혼상태, 흡연력, 음주력에서도 폭로군과 대조군간의 차이를 보여지 않았으며 학력은 양 군 모두에서 고등학교 중퇴 및 졸업이 각각 55.6%, 53.3%를 차지하였다.

폭로군에서의 TDI 폭로 작업 경력은 평균 5.1 \pm 4.5년으로 폭로군 중에서 22명(44.8%)이 3년이하의 직업력을 가지고 있었으며, 14명(31.1%)은 7년이상 근무한 경력자였다. 하루평균 TDI 폭로 시간은 폭로군의 57.7%가 3시간 이하 였으나, 26.7%는 7시간 이상 폭로되었다. 평균 하루의 폭로 시간은 3.7 \pm 3.2시간이다.

2. 대상군에 따른 면역 지표의 비교(Table 3)

세포성 면역을 나타내는 CD4, CD8, CD4/CD8

Table 2. General characteristics and work-related history of subjects

	Case(n=45)	Control(n=45)	Significance
Age(years)	33.4 \pm 7.9	30.6 \pm 7.7	NS
Sex			NS
Male	42(93.3)	43(95.6)	
Female	3(6.7)	2(4.4)	
Marrital status			NS
Married	27(60.0)	19(42.2)	
Unmarried	18(40.0)	26(57.8)	
Education(years) *			
- 6	3(6.7)	0(0)	
7 - 9	6(13.3)	4(8.9)	
10 - 12	25(55.6)	24(53.3)	
13 -	11(24.4)	17(37.8)	
Smoking(ea/day)	9.9 \pm 9.0	10.3 \pm 8.5	NS
Drinking(bottles/week)	1.5 \pm 1.9	1.5 \pm 1.2	NS
Work duration(years)			
- 3	22(48.8)		
4 - 6	9(20.0)		
7 - 10	7(15.6)		
10 -	7(15.6)		
mean \pm SD	5.1 \pm 4.5		
TDI-using work time (hours/day)			
- 3	26(57.7)		
4 - 6	7(5.6)		
7 -	12(26.7)		
mean \pm SD	3.7 \pm 3.2		

Note: To assess statistical significance, t-test, X²-test, Fisher's exact test were used

NS : p>0.05,

* : There were cells with expected frequency< 5

측정치는 폭로군과 대조군 사이의 통계학적으로 유의한 차이를 볼수 없었으며, 체액성 면역을 나타내는 IgG, IgA, IgM, C3, 그리고 C4도 두 군간의 유의한 차이는 없었다. (p>0.05) 그러나 IgE는 폭로군이 372.0 \pm 493.7 IU/ml로 대조군의 173.7 \pm 189.2 IU/ml보다 유의하게 높은 측정치를 나타내었다(p<0.01).

3. 작업장별 공기중 TDI 농도와 요중 대사산물 측정치(Table 4)

TDI 취급근로자들의 작업장별 공기중 TDI 농도와 요중의 2,4- 및 2,6-TDA를 정량분석한 결과가

다. A와 B는 TDI를 사용하여 스폰지를 만드는 공정이 있는 작업장이고 C, D, E, F는 폴리우레탄

수지 페인트를 제조하는 작업장이다. 이들 작업장에서 TLV-TWA 0.005ppm을 초과하는 작업장은 0.3922 ppm을 나타낸 B 스폰지 생산 작업장 한 곳이었으며, 작업장 A, B에서는 2,6-TDA가 2,4-TDA에 비하여 높은 농도로 나타났다. TDI를 이용하여 페인트를 만드는 작업장 중 E를 제외한 C, D, F 작업장은 2,6-TDA 농도가 2,4-TDA 농도보다 높게 나타났다.

Table 3. Comparison of cellular and humoral immunity between case and control group

	Case(n=45)	Control(n=45)
CD4($\times 10^9/L$)	758.4 \pm 216	801.6 \pm 255
CD8($\times 10^9/L$)	627.8 \pm 319	613.8 \pm 203
CD4/CD8	1.39 \pm 0.60	1.39 \pm 0.54
IgE(IU/ml)*	372.04 \pm 493.72	173.67 \pm 189.16
IgG(mg/dl)	1606.29 \pm 307.45	1581.51 \pm 274.74
IgA(mg/dl)	261.02 \pm 83.12	292.77 \pm 100.45
IgM(mg/dl)	151.97 \pm 59.64	179.17 \pm 100.78
C3(mg/dl)	76.68 \pm 22.15	71.96 \pm 23.10
C4(mg/dl)	30.54 \pm 13.91	33.94 \pm 22.83

Note: To assess statistical significance t-test was used

* p < 0.01

4. 폭로군에서의 요중 TDA 농도와 각종 면역학적 지표와의 상관관계(Table 5)

요중 2,4-TDA 농도와 2,6-TDA 농도를 합한 전체 요중 TDA 측정치와 세포성 면역 지표인 CD4, CD8, CD4/8 측정치, 체액성 면역지표인 C3, C4, IgA, IgE, IgG, IgM과의 상관 분석을 실시한 결과 이들 중에서 통계학적으로 유의한 상관관계를 보

Table 4. Concentration of toluene diisocyanate(TDI) in air and urinary toluene diamine(TDA) in each companies

	Air TDI(ppm)		Urinary TDA(ug/g creatinine)		
	N.	average	N.	2,4-	2,6- total
Company A	3	0.00077	15	0.09	1.02 1.11
Company B	5	0.03922	5	1.88	2.46 4.34
Company C	1	0.00010	7	7.38	2.41 9.79
Company D	3	0.01300	13	12.23	8.53 14.01
Company E	1	0.00400	1	0.59	44.20 44.79
Company F	2	0.00050	4	1.56	0.00 1.56

Company A, B = polyurethane sponge foaming manufactures

Company C, D, E, F = polyurethane paint making manufactures

Table 5. Correlation between urinary TDA and immunologic index.

	TDA	C3	C4	CD4	CD8	CD4/8	IgA	IgE	IgG	IgM
TDA	1.0000									
C3	-.1150	1.0000								
C4	-.2272	0.3899	1.0000							
CD4	-.1050	0.0463	0.0693	1.0000						
CD4/8	-.1489	-.0218	-.2697	0.3285	1.0000					
CD8	0.0722	0.1085	0.4541	0.3932	-.6111					
IgA	0.0302	0.2656	0.1712	0.1710	0.3086	-.1538	1.0000			
IgE	-.1336	-.0071	-.1630	0.1232	0.1349	-.1607	0.0394	1.0000		
IgG	-.1077	-.1232	-.2395	-.0198	-.0212	0.0109	-.0510	0.3625	1.0000	
IgM	0.0764	0.5213	0.2830	0.1366	-.0201	0.0143	0.2748	-.1324	0.0297	1.0000

Note : TDA = 2,4-TDA + 2,6-TDA

인 것은 없었다($p>0.05$).

고 찰

톨루엔 디이소시아네이트(TDI : Toluenediisocyanates)는 달콤한 과일향의 자극성을 가지고 있는 무색 내지 옅은 노란색의 액체로 2,4-TDI와 2,6-TDI의 두 개의 이성체가 존재한다(정규철, 산업중독학편람, 1995). 상업용 TDI로는 2,4-TDI 함유도가 99.5% 이상, 80%, 65%인 것 등의 세가지가 있으며 이 중 사용되는 양의 약 95% 이상이 2,4-TDI가 80%, 2,6-TDI가 20% 함유된 것이다(WHO, 1987).

이소시아네이트가 상업용으로 널리 사용되고 있는 이유는 이들 물질들이 포함되하고 있는 N=C=O기의 반응성이 매우 크기 때문이다. 폴리우레탄은 차량시트, 쿠션, 소파, 침대, 보냉재료, 접착제, 폴리우레탄 도료 등 다방면에 이용되고 있다. 본 연구에서도 폭로군으로 선택된 6개 회사 모두가 2,4-TDI가 80% 함유된 TDI를 사용하고 있었다. 그러나, 메틸기에 대한 이소시아네이트기의 위치와 같은 입체적인 요인에 의하여 기중 온도에서 2,4-TDI에 비하여 증기상태로 기체화하는 2,6-TDI의 양이 많으므로 기중에서는 2,6-TDI가 더 많이 검출된다(Saunders, 1962; Rando, 1984; 안연순 등, 1995). 그러나 TDI의 폭로 허용기준을 OSHA, ACGIH와 우리나라는 2,4-TDI의 경우 40 g/m^3 으로 정하고 있으나, 2,6-TDI는 정해진 기준이 없다(NIOSH, 1978). 그러나, NIOSH는 2,4-TDI와 2,6-TDI에 대하여 각각 40 g/m^3 으로 정해놓고 발암성 물질로 규정하고 있어 TDI 이성체 폭로 허용기준에 대한 타당성 검토가 필요하다(ACGIH, 1991-1992; NIOSH, 1978).

현재 우리나라에서는 산업안전보건법에 의하여 TDI에 대한 특수건강진단과 작업환경측정을 통하여 사업장 및 폭로근로자에 대한 관리를 하고 있지만 다른 물질에 의한 건강장애와 같이 선별검사방법은 과폭로자 및 유소견자를 찾아내는데 비특이적이다. 또 기중에서 TDI를 측정하여 직업성 폭로를 평가하는 것은 몇가지 단점이 있는데 일일 작업중의 TDI 측정은 많은 시간과 비용이 필요하며 무작위적으로 최고 폭로(random peak exposure)를 측정하는 것이 타당하지도 않으며 이러한 방법의 측정으로는

피부폭로량을 고려할 수 없다는 점 등이다.

이러한 배경하에서 외국에서는 근로자 개개인에 대한 폭로평가를 위하여 TDI의 대사물질인 TDA에 대한 생물학적모니터링을 위하여 다양한 분석방법을 이용한 연구가 이루어지고 있다(Brorson 등, 1991; Maitre 등, 1993; NTP, 1986; Persson 등, 1993; Rossenberg 등, 1986; Skarping, 1991). 그리고, 우리나라에서 시행되었던 TDI관련 연구는 대부분이 직업성 천식에 관한 증례보고 이었으며(박해심 등, 1991; 이미경 등, 1986), 작업환경과 관련하여 호흡기 증상이나 폐기능에 대한 역학조사가 1편 있었고(이세훈 등, 1992). 최근에는 TDI와 그 대사물질인 TDA의 상관관계를 연구한 논문(안연순 등, 1995) 등이 있었다.

폴리우레탄 생산공장의 근로자 및 지원자를 대상으로 한 Rosenberg와 Savolainen(1986)의 연구에서는 2,4-TDI와 2,4-TDA와의 관계는 밝히지 못하고 10명의 근로자에서 2,6-TDI와 2,6-TDA와의 용량 반응의 상관성만을 증명하였다(Rossenberg, 1986). Persson 등(1993)은 폴리우레탄 제조공장 근로자 및 지원자를 대상으로 48시간 소변을 받아 TDA누적배설량과 TDI폭로량과의 관계를 밝혔다(Persson, 1993). Maitre(1993) 등이 폴리우레탄 폼을 생산하는 공장의 9명의 근로자를 대상으로 한 연구결과는 소변의 TDA농도와 TDI농도가 상관관계가 매우 높았다(상관계수=0.9101)(Maitre 등, 1993).

그러나 최근 국내에서 연구된 TDA누적배설량과 TDI폭로량과의 상관성에 대한 연구에서는 그 상관성을 증명하지 못하였는데 그 이유로는 기중 TDI뿐만 아니라 피부를 통한 흡수 부분이 상당량 존재하고, 외국의 경우 시료 채취가 48시간동안 이루어졌는데 비하여 국내 연구의 경우 소변채집이 1회만 이루어진 것이라고 저자들은 고찰에서 밝히고 있다(안연순 등, 1995).

한편, Skarping 등(1991)과 Brorson 등(1991)이 각각 5명과 2명의 지원자를 대상으로 TDI에 인위적으로 폭로시켜 얻은 연구결과를 보면 요중에 TDA가 많이 배출되는 시간이 크게 이중양상(biphasic pattern)을 보이고 28시간 동안의 배설량도 TDI흡입량의 8-18%에 불과하므로 생물학적 모니터링을 위한 적절한 시간에 대해서는 좀 더 많은 연구가 진행되어야 할 것 같다(Skarping 등, 1991; Bro-

rson 등, 1991). 그리고 Brorson 등(1991)은 혈장과 소변에서 TDA 이성체를 측정된 결과 혈장에서 가속기(rapid phase)의 반감기는 2-5시간이었고, 저속기(slow phase)는 6일 이상이었다. 그리고 혈중에서 TDI는 아민 및 수산화기와 단단하게 결합하여 가수분해에 의해 분해가 쉽게 일어나지 않아서 반감기가 길기 때문에(약 250시간) 시료 채취시간에 크게 영향을 받지 않고 장기간 폭로를 반영할 수 있으므로 생물학적 모니터링에 적합하다는 주장을 하였다(Brorson 등, 1991).

그러므로 TDI를 취급하는 근로자들의 폭로정도를 평가하는 방법은 현재 우리나라 산업보건사업에서 행해지고 있는 기중 TDI를 분석하는 방법과 일반 유기용제의 경우처럼 근로자 개개인을 대상으로 하는 특수 건강진단에 TDI의 생물학적 폭로지표로서 요중 TDA를 정량분석하는 것이 좀 더 정확하고 정밀한 평가가 될 것으로 생각된다.

한편, TDI의 이성체중 2,6-TDI는 기체화가 잘 이루어져 기중 농도가 높은 반면에 2,4-TDI의 경우는 피부흡수가 잘 일어나는 것으로 알려져 있다(Horden 등, 1984). 이러한 이성체의 물리적 성상의 차이점으로 해서 작업방법의 차이로 인한 폭로정도에 따라 폭로되는 이성체에도 차이를 줄 수 있을 것이다.

본 연구에서는 TDI의 요중 대사산물인 TDA를 정량 분석한 결과 이러한 가설에 부합되는 한가지의 경향성을 발견하게 되었다.

동일 회사에 근무하는 근로자들의 요중 TDA를 회사별로 평균을 내어 각 성분별로 분석을 하면 다음과 같은 의미있는 결과를 보여 준다(Table 4).

TDA의 총량(2,4-TDA와 2,6-TDA를 합한 값)에 있어서 Company C,D,E는 Company A,B에 비하여 높았다. 그리고, 2,4-TDA와 2,6-TDA의 값을 가지고 각 회사별로 비교해 보면, Company A,B는 2,4-TDA에 비하여 2,6-TDA가 더 높은 값을 가지고 있고, Company C,D,F는 2,6-TDA에 비하여 2,4-TDA가 더 높은 값을 가지고 있다.(Company E는 Company C,D,F와 반대되는 결과를 보여주고 있으나, Sample이 1개뿐이다.)

Company A와 B는 TDI를 이용하여 폴리우레탄 스폰지를 생산하는 회사이므로 작업내용은 탱크로부터 수송관을 통하여 내려온 TDI를 각종 다른 화학

물질과 반응시키는 반응실에서 작업하는 것으로 근로자들의 주요한 작업은 수송관의 밸브를 여는 일과 반응이 잘 일어나는 지를 지켜보는 일이다. 이에 반하여 Company C, D, E, F는 폴리우레탄 수지 페인트를 생산하는 회사로 작업자가 TDI에 폭로되는 작업내용은 TDI를 비롯한 기타 유기용제와 안료를 배합하고 반응시키는 일과 페인트를 포장하는 작업이다.

그러므로 Company A, B는 피부접촉없이 대부분의 폭로는 호흡기로 이루어지므로 기중농도가 높은 2,6-TDI의 대사산물인 2,6-TDA의 농도가 높게 나온 것으로 생각되고, Company C, D, E, F는 기중농도뿐만 아니라 피부흡수가 있을 것으로 예상되므로 2,4-TDA의 농도 상대적으로 높을 것으로 예상되었고 그 결과도 역시 2,4-TDA와 2,6-TDA의 합은 페인트 생산업체인 Company C, D, E, F가 높았다. 그리고 Company A, B는 2,4-TDA보다 2,6-TDA가 높아서 기중 농도가 높은 2,6-TDI의 영향이 큰 것으로 평가된다. 이에 반하여 페인트 생산업체인 Company C, D, E, F는 2,6-TDA보다 2,4-TDA가 높아서 호흡기로의 흡수보다 피부로의 흡수가 많이 반영되었음을 보여주고 있다. 뿐만아니라 페인트 생산업체가 폴리우레탄 스폰지 생산업체보다 2,6-TDA도 높게 나타나는 것으로 보아 호흡기를 통한 폭로도 높은 것으로 보인다.

그리고, 본 연구에서 측정된 기중 TDI는 2,4-TDI(현재 우리나라의 작업환경측정은 모두 2,4-TDI만을 측정하고 있다.)로서 기중으로 기체화가 잘 이루어지는 2,6-TDI를 반영하지 못한 제한점을 지니고 있으므로 근로자들의 TDI에 대한 폭로를 정확히 평가하지 못한다고 할 것이다. 그러므로 특히 휘발성이 강한 TDI를 취급하는 작업장의 경우는 2,4-TDI뿐만아니라 2,6-TDI의 기중 농도도 측정해야 할 것으로 생각된다.

현재 TDI 취급 작업장의 산업보건학적 관리는 국소배기장치와 근로자의 호흡기로의 흡수를 차단하는 방독마스크 착용의 권장 등으로 이루어져 있으나, 본 연구의 결과는 페인트 작업시 이루어지는 피부로의 흡수가 훨씬 심각한 폭로경로로 생각되므로 현재의 관리방법과 더불어 피부흡수를 막는 장갑 및 의류의 착용 그리고 개인 위생관리에 중점을 두어야 됨을 경고한다고 할 것이다.

TDI로 인한 직업성 천식환자의 임상양상중 일반 외인성 및 내인성 천식과 특별히 다른 점은 증상발작이 작업과 관련되어 발생하는 점이다. 기관지 천식의 병태생리에 관련하여 최근에 중요한 연구결과는 기관지에 만성 염증이 관찰되었다는 것인데, 이것 때문에 천식의 특징적인 증상인 가역적 기류폐쇄 현상과 호산구에 의한 기관지 염증조건 및 비특이적 기관지 과민성등이 발생하는 것으로 생각하고 있다.

직업성 천식환자도 일반 천식환자와 같이 객담 및 BAL 용액내에 호산구 등의 염증세포가 증가되어 있으며 이런 염증반응의 원인으로 여러 기전에 의한 비만세포 및 T-cell의 활성화 이에 의한 cytokine 이 관여하는 것으로 지적되고 있다.

일반적으로 인간이 유해물질에 폭로될 경우에는 대부분 면역억제의 방향으로 진행되지만, 알레르기성이 강한 물질은 면역기능이 활성화될 것이라고 알려져 있다(Koller, 1973). 환경 유해인자중 납이나 카드뮴과 같은 중금속은 인체 면역기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나(류철인 등, 1991; 이재성 등, 1994; Queiroz, 1994; Shermann, 1992), 그 외 유기용제나 기타의 유해물질이 면역에 미치는 영향등은 알려져 있지 않다.

현재까지 유해물질에 대한 생체방어기전의 하나로 면역능을 평가한 연구는 고농도의 연에 폭로된 동물 실험에서 항체생산의 억제(Koller, 1973; 吉田勝美 등, 1980; Koller, 1974; Vengris 등, 1974) T-세포분열촉진기능, (Koller 등, 1977; Koller, 1974) 항체생산에 관여하는 B 세포 활성화도저하(Shenker 등, 1977) 등에 대한 보고가 있으며, 인체의 면역능에 관한 것으로는 저 농도의 연에 만성적으로 폭로되고 있는 어린이들에서 면역글로블린농도, 파상풍 항원 등의 면역능의 변동(Daniel 등, 1992)과 연을 취급하는 작업자에서 혈청보체 C3, 면역글로블린, 타액의 IgG가 감소되고 있다는 혈청면역능에 관한 보고(Ewers 등, 1982), 그리고 연폭로자들에 대한 세포면역능에 관한 조사연구(吉田勝美 등, 1980; Jaremin 등, 1983; Cohen 등, 1986) 등이 있다. 국내에서도 카드뮴의 면역반응을 연구한 동물실험(이재성 등, 1994; 류희영 등, 1992; 차봉석, 1989)이나, 연에 폭로되는 근로자들을 대상으로 하여 소변에 배설되는 연의 농도에 따른 말초림프구 sub-population의 변동을 조사한 연구(류철인 등,

1991)와 초기 면역반응에 관여하는 호중구의 탐식능과 살균능(옥순애, 1991)을 보고한 예를 들 수 있으나 역시 인체의 면역능에 관한 정보는 매우 희소한 실정이다.

이상과 같이 살펴본 환경유해인자는 대부분 면역능을 억제할 것으로 예상되는 것들에 대한 연구이고 알레르기원성이 강한 물질에 대한 연구는 거의 전무한 상태이다.

면역억제물질에 의한 면역억제효과로 인한 결과로 생체방어기능이 떨어지는 것과 마찬가지로 면역기능의 항진 역시도 인체의 항상성을 파괴하여 인체에 자가면역질환등을 일으키는 원인이 되고 있다.

일반적으로 유해인자에 폭로될 경우 인간의 생체내에서 일어날 수 있는 면역반응중에서 특정 항원에 대해서만 반응하는 면역반응을 특이면역반응이라 하는데 세포성면역과 체액성면역이 이에 관여한다. 따라서 본 연구에서는 세포성 면역을 알아보기 위해 CD4, CD8 및 CD4/CD8의 비율을 측정하고(Schlossman 등, 1994), 체액성 면역을 알아보기 위해 IgG, IgA, IgM, IgE을 측정하였다(김세종, 1994)

본 연구에서 고안된 TDI취급 근로자의 면역능에 관한 연구는 TDI가 인체에 천식을 일으키는 물질로 알려져 있으므로 이 물질을 취급하는 근로자들의 면역능에도 일정한 영향을 미쳤을 것이라는 가설하에 진행되었다.

한편, 연구결과를 살펴보면 TDI를 취급하는 근로자 45명(폭로군)과 일반 근로자 및 의과대학생 등 45명(대조군)을 대상으로 한 면역능 검사에서는 Immunoglobulin E를 제외한 다른 면역학적 지표에는 통계학적으로 의미있는 결과를 보이지는 않았다. IgE는 폭로군에서 372.04 ± 493.72 IU/ml로 대조군의 173.67 ± 189.16 IU/ml보다 의미있게 증가되어 있었으며, 일반인구에서의 정상치인 200 IU/ml보다도 높은 평균치를 보여 주고 있다.

그러나, 대조군에 비해 의미있게 높은 폭로군의 IgE는 폭로군의 개인별 TDA와의 상관관계에서 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 이러한 결과는 요중 TDA의 폭로정도와외의 상관성을 증명 못했다는 실험적 오류외에도 면역기능이란 과민성(hypersensitivity)에 기초해서 성립되는 면이 있기 때문일 것

으로 생각된다. 실제로 TDI에 대한 천식의 발생은 기중 TDI의 대소에 의해서 발생하는 것이 아니고, 개인의 민감성에 의해서 일어난다는 것은 알려져 있는 사실이다.

이상의 면역 지표들을 요약하여 보면, TDI에 폭로된 근로자들의 면역지표는 IgE를 제외한 모든 지표에서 대조군과의 차이를 보이지 않았다. 그리고 폭로군과 대조군의 IgE는 차이를 보였으나, 폭로군 내에서 TDI의 폭로정도를 표현하는 요중 TDA와의 상관관계에서는 통계학적 유의미성을 보여주지는 못하였다.

TDI가 천식을 유발하는 기전이 IgE를 매개로 하는 Type I hypersensitivity reaction과 Type III hypersensitivity reaction임을 고려해 보면, IgE가 폭로군과 대조군과의 사이에 차이를 들어내는 일은 앞의 다른 논문과 일치하는 결과를 보이고 있으나, 폭로군내에서 폭로의 정도를 나타내는 요중 TDA와 IgE와의 상관관계의 무의미성은 여러 가지 연구의 제한점에도 인체의 면역학적인 특징에 기인한 결과일 것으로 생각된다.

TDI가 천식을 유발하는 방법은 용량-반응 관계가 잘 성립되지 않는 과민성반응으로 발생한다. 과민성 반응을 보이는 사람은 매우 낮은 농도에서도 천식이 발생하지만, 과민성 반응이 없는 사람은 호흡기 점막을 자극하는 농도에서만 반응을 보이므로 실제적으로 면역학적 변동사항은 폭로정도와 별개로 표현될 수 있다.

천식을 유발하는 TDI의 폭로정도를 파악하기 위하여 생물학적인 모니터링 물질로서 소변중의 TDA를 측정하는 실험과 TDI 폭로로 인한 인체의 면역학적 변동을 확인할 수 있는 면역학적 지표의 분석을 위한 본 논문의 제한점을 정리에 보면 다음과 같은 사항으로 요약할 수 있을 것이다.

첫째, Persson 등(1993)의 연구에서는 근로자들의 48시간 소변을 채취하였는데 비하여 본 연구에서는 어느 한 순간에만 채취하였다는 점이다. Bronson 등(1991)이 혈장과 소변에서 TDA이성체를 측정할 결과 혈장에서 가속기(rapid phase)의 반감기는 2-5시간이었고, 저속기(slow phase)는 6일 이상으로 보고한 바 있다. 본 연구에서는 각 시점의 신장의 배설능력의 차를 보정하기 위하여 소변중 크레아티닌으로 보정을 해 주었지만, 어느 한 순간의 소

변만을 채취할 수 밖에 없었던 제한점을 가지고 있다. 즉, 개개인 근로자의 TDI 폭로정도를 평가하기 위해서는 순간 소변보다는 24시간 혹은 48시간 소변이 적당할 것으로 생각되나 현실적으로 이러한 채취 방법을 근로자 특수건강진단의 스크린용으로 적용하기에는 문제가 어려울 것으로 보이며, 2차 건강진단이나 정밀검사시 활용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

둘째는 면역학적 이상을 초래할 만한 근로자의 경우는 이미 작업전환을 하였거나(health worker effect), 직장을 그만두었을 가능성이 높으므로 본 연구에서 선택된 폭로군의 경우 오히려 건강인이 선택되었을 가능성이 높다는 사실이다. 그리고 과민성 반응으로 발생하는 천식의 경우 용량-반응의 관계가 성립하지 않는 것도 이러한 소변 중의 TDA의 양과 각 증상이 일치하지 않는 이유이기도 하다. 이것은 각 증상별로 본 소변속의 TDA의 평균농도를 살펴보면 많은 폭로가 의심되는 높은 요중 TDA와 증상호소율이 일치하지 않는다는 것으로도 확인할 수 있다.

셋째는 TDI를 취급하는 근로자의 경우 대부분은 다른 유기용제에 함께 폭로되고 있으며 그 근로자 주위의 환경속에 알레르기를 일으킬만한 인자를 찾아내어 그 가능성을 배제하기 못했다는 점이다.

본 연구의 성과는 TDI폭로군의 면역학적 지표중 IgE가 유의미있게 증가되어 있다는 사실과 TDI(특히 2,4-TDI)의 피부흡수량이 호흡에 의한 흡수량보다 많다는 사실이다.

결 론

최근 산업이 발달하면서 세계적으로 폴리우레탄의 사용량이 늘어나면서 폴리우레탄을 제작하는 작업장에 종사하는 근로자들도 증가일로에 있다. 폴리우레탄의 제작과정은 많은 유기용제를 사용하여야 하고, 이 공정에 참여하는 근로자들은 많은 종류에 유기용제에 폭로되게 된다. TDI는 사람에게 천식을 유발하는 물질로 알려져있으며 TDI는 휘발성이 강한 물질이므로 작업자에게 미치는 영향 특히 인체면역에 미치는 영향은 막대할 것으로 생각된다.

저자는 폴리우레탄 제작공정에서 일하는 근로자 45명과 일반 근로자 및 의과대학생 등 대조군 45명을 대상으로 말초혈액 속의 WBC(white blood

cell), TLC(total lymphocyte count), Percentile of T-cell (%T-cell), CD4, CD8, C3, C4, IgA, IgG, IgM, IgE 등의 면역지표 등을 측정하고 폭로군에 대하여서는 TDI의 대사산물인 요중 TDA를 측정하여 각 근로자의 증상과 면역학적 지표와의 상관관계를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 말초혈관 속의 IgE는 TDI 취급 근로자에게 있어서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. (P-value = 0.014)
2. IgA와 IgM은 폴리우레탄 취급 근로자에게 약간 낮게 측정되었으나, 통계학적으로 유의성은 없었다.
3. 말초혈관 속의 TLC, C3, C4, CD4, CD8, CD4/CD8 Ratio, IgG의 측정치는 폴리우레탄 취급 근로자와 대조군에서 유의한 차이를 보이지는 않았다.
4. 폭로군의 회사별 요중 TDA농도는 전체적으로는 TDI를 이용하여 페인트를 만드는 회사가 폴리우레탄 스폰지를 만드는 회사에 비해 높게 나왔으며, 폴리우레탄 스폰지를 만드는 회사는 기체화가 잘 되는 2,6-TDI의 대사산물인 2,6-TDA의 농도가 2,4-TDA보다 높게 검출되었다. 폴리우레탄 페인트 생산공장의 근로자의 경우는 기중으로의 기체화는 상대적으로 낮으나, 피부흡수력이 높은 2,4-TDI의 대사산물인 2,4-TDA의 농도가 높게 나왔다.

인용 문헌

안연순, 노재훈, 김치년, 박운정, 정상혁. 톨루엔디이소시아네이트 폭로 근로자들 생물학적 모니터링. 대한 산업 의학회지 1995;7(2):354-361

류철인, 조병만, 이지호, 황인경, 이수일, 김돈균. 연취급 근로자들의 면역능의 변동에 관한 조사. 대한산업의학회지 1991;3(2):135-144

이재성. 카드뮴이 마우스의 면역반응에 미치는 영향 : 전북대 대학원 석사학위논문, 1994

류희영. 인삼 사포닌이 카드뮴의 면역독성에 미치는 영향 : 서울대 보건대학원 석사학위논문, 1992

옥순애. 직업성 연폭로가 면역능에 미치는 영향 : 호중구의 탐식능과 살균능에 관하여 ; 부산대 대학원 석사학위논문, 1991

차봉석. 카드뮴, 아연 및 유기 게르마늄이 일차면역 반응에 미치는 영향에 관한 연구 : 연세대 대학원 박사학위논문, 1989

박해심, 박재남, 김재원. Toluene diisocyanate(TDI)에 노출된 근로자들에서 직업성 천식의 빈도 및 TDI 특이항체 측정. 알레르기 1991;11:562-569

이미경, 박해심, 홍천수. TDI에 의한 천식 7예 및 유발 검사방법. 알레르기 1986;6:219-225

이세훈, 이원철, 이강숙, 박정일, 김오식, 박주형. TDI 폭로 목재가구 근로자들의 호흡기 증상과 폐기능의 변화. 한국의 산업의학 1992;31(3):87-97

이수일, 조봉수, 김영옥, 고광욱, 조원근, 김영철, 강수용, 황인경, 조병만, 김돈균. 용접공들의 면역능에 관한 연구. 대한산업의학회지 8(3)

김세종. 면역학, 1994

정규철. 산업중독학편람. Toluene-2,4-diisocyanate : 878-880:1995

吉田勝美, 櫻井治彦, 外山敏末. 鉛作業者に おける 免疫能の 検討. 産業醫學, 1980;22:488-493

Xaver Baur, Ute Seemann, Boleslaw Marczyński, Zhiping Chen, Monika Raulf-Heimsoth. Humoral and cellular immune response in asthmatic isocyanate workers : Report of two cases. Am. J. Industrial medicine 1996;29:467-473

Michael F. Roark. Occupational exposure to toluene diisocyanate and in vitro diagnosis of isocyanat-induced asthma. Drug monitoring and toxicology, 1990 ; vol.11 No. DM 90-4 (DM-61)

Daniel E. Branks, Marvin R. Balaan. Rom. The respiratory effects of isocyanates. Environmental and occupational medicine, 2nd edition. 1992:967-986

ACGIH. 1991-1992 Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, ACGIH, 1991

Brorson T, Skarping G, Sang C. Biological monitoring of isocyanates and related amines:IV. 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed plasma and urine after test-chamber exposure of humans to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. Int. Arch. Environ. Health 1991;63:253-259

Horden MW, Spiecer CW and Riggan RM. Gas phase reaction of toluene diisocyanate with water vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1984; 45(9):626-633

Maitre A, Berode M, Perdrix A, Romazini S, Savolainen. H. Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate. Int.

- Arch. Occup. Environ. Health 1993;65:97-100
- NIOSH. Criteria for a recommended standard occupational exposure to diisocyanates. Rockville, Maryland, NIOSH, 1978.
- Burton DR, Woof JM. Human antibody effector function. *Adv Immunol* 1992;51:1-84
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4(80%)- and 2,6(20%)-toluene diisocyanate in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Reserch Triangle Park, North Carolina, US National Toxicology Program, 1986.
- OSHA. Analytical method manual, Utah, OSHA, 1990.
- Persson P, Dalene M, Scarping G, Adamsson M, Hagmar L. Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate : measurement of toluenediamune in hydrolyzed urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *Br. J. Ind. Med.* 1993;50:1111-1118
- Rando RJ, Hassan M, Hammad YY. Isomeric composition of airborne TDI in the polyurethane foam industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1984; 45(3):199-203
- Rossenberc C, Savolainen H. Determination of occupational exposure to toluene diisocyanate by biological monitoring. *J. Chromatography.* 1986; 367:385-392
- Saunders JH, Frisch KD. Polyurethanes : Chemistry and Technology. New York, Interscience, 1962:174-176
- Skarping G, Brorson T, Sang C. Biological monitoring of diisocyanate and related amines:III. Test chamber exposure of human to toluene diisocyanate (TDI). *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1991;63:83-88
- WHO. Environmental health criteria 75, toluene diisocyanates, Geneva, WHO, 1987
- Ewers U, Stiller-Winkler R, Idel H. Serum immunoglobulin, complement C3 and salivary IgA levels in lead workers. *Environ Res* 1982;29:351-357
- Koller LD. Immunosupression produced by lead, cadmium and mercury. *Am J Vet Res* 1973; 34:1457-1458
- Kusaka Y. Lymphocyte transformation test with nickel in hard metal asthma : Another sensitizing componenr of hard metal. *Ind Health* 1991;20(4):153-160
- Miceli MC, Parnes JR. The role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. *Adv Immunology* 1993;53:59-122
- Queiroz *ml*S. Immunoglobulin levels and cellular immune function in lead exposed workers. *Immunopharmacol Immunotoxocol* 1994;16(1):115-128
- Reigart JR, Graber CD. Evaluation of the humoral immune response of children with low lead exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 1976;16(1):112-117
- Schlossman SF, Gilks BW, Harlan JM, Kishimoto C, Ritz S. CD antigen 1993. *Immunol Today* 1994;15:98-99
- Young JD, Liu C. Multiple machanism of lymphocyte mediated killing. *Immunol Today* 1992;9:140-144
- John R. Balmes, MD, & Cornelius H. Scannell, MD, Bch, BAO, MPH. Occupational Lung Disease. *Occupational and Environmental Medicine*, Second edition, 1997:304-327
- Daniel E. Banks, Marvin R. Balaan. *The Respiratory Effects of Isocyanates*, Environmental and Occupational Medicine, Second edition, 967-986, 1992
- Bernstein I. Isocyanate-induced pulmonary disease : a current perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982;70:25-31
- Sherman AR Zinc, copper, and iron nutriture and immunity. *I. Nutr* 1992; 122(3) Suppl :604-609
- Koller LD, Brauner JA. Decreased B-lymphocyte response after exposure of lead and cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977 ; 42(3) ; 621-627
- Koller LD, Sharlotte K. Decreased antibody formation in mice exposed to lead. *Nature* 1974 ; 250 : 148-150
- Vengris VE and Mare CJ. Lead poisoning in chickens and the effect of lead on interferon and antibody production. *Can J Comp Med* 1974 ; 38 : 328-335
- Shenker BJ, Matarazzo WJ, Hirsh RL, Gray I. Trace metal modification of immunocompetence. *Cell Immunol* 1977 ; 34(1) : 19-24
- Jaremin B. Blast lymphocyte transformation (LTT), resette(E-RFC) and leucocyte migration inhibition(MIF) tests in persons exposed to action of lead during work. *Report II Bull Inst Mar Trop Med Gdan* 1983 ; 34 : 189-197
- Cohen N, Modai D, Golik A, Pik A, Weisgarten

- J, Sigler E, Averbukh Z. An esteric occupational hazard for lead poisoning. *J Clin Toxicol* 1986 : 24 : 59-68
- Burton DR, Woof JM. Human antibody effector function. *Adv Immunol* 1992:51:1-84
- Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989 : 10 : 299-304
- Underdown BJ, Schiff JM. Immunoglobulin A : strategic defence initiative at the mucosal surface. *Annu Rev Immunol* 1986 : 4 : 389-417
- Miceli MC, Parnes JR. The role of CD4 and CD8 in T-cell activation and differentiation. *Adv Immunology* 1993 : 53 : 59-122