

이 보고서는 노동부의 「화학물질에 의한 근로자 건강장해예방 연구용역사업」에 의한 것임

유해물질 산업보건 편람

□ 디니트로톨루엔(Dinitrotoluene)

2005. 12

연 구 기 관 가톨릭대학교



목 차

1. 물질의 특성	1
2. 취급현황	2
3. 동물에 있어서의 영향	8
4. 인체영향	23
5. 각국의 노출기준 요약 및 해설	38
6. 취급근로자 건강장해예방 지침	47

1. 물질의 특성

가. 물질의 개요

디니트로톨루엔(dinitrotoluene, DNT)에는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 및 3,5-DNT 등 6개의 이성체가 있다. 공업용 DNT(technical grade DNT, Tg-DNT)는 약 76%의 2,4-DNT와 19%의 2,6-DNT 및 5%의 다른 이성체가 혼합된 것이다. 다음은 DNT의 명칭과 그의 기본적인 정보 등 물질의 개요이다.

(1) 한글물질명:	디니트로톨루엔
(2) 영문물질명:	dinitrotoluene
(3) 이명(異名):	1-methyl-dinitrobenzene; DNT
(4) CAS 번호:	25321-14-6
2,4-DNT	121-14-2
2,6-DNT	606-20-2
(5) 화학식:	$C_7H_6N_2O_4$
(6) 외관:	노란색의 고체
(7) 냄새:	약하고 독특한 냄새

나. 물리화학적 성상

DNT는 강한 산화제와 접촉하면 화재가 나거나 폭발할 수 있다. 분해되면 일산화탄소, 탄산가스 및 질소산화물로 된다. DNT는 톨루엔을 질소화합으로써 생산된다(ACGIH, 2001)(표 1-2).

(1) 분자량:	182.14
(2) 비중	2,4-DNT: 1.3208 (71℃)
(물=1)	2,6-DNT: 1.2833 (111℃)
(3) 녹는 점	2,4-DNT: 71℃
	2,6-DNT: 66℃

(4) 끓는 점	2,4-DNT:	300℃(약간 별질됨)
	2,6-DNT:	285℃
(5) 증기압(20℃):		해당안됨
(6) 증기밀도(공기=1):		해당안됨
(7) 수소이온지수(pH):		해당 안됨
(8) 용매에 대한 용해도		
물:		녹지 않음
알코올:		녹음
에테르:		녹음
아세톤:		잘 녹음
벤젠:		녹음
(9) 인화점:		405°F(207℃)
(10) 자동인화점:		480℃
(11) 냄새서한도:		8ppm
(12) 환산식:		1 ppm=7.40mg/m ³ 1mg/m ³ =0.13ppm

2. 취급 현황

가. 제조 또는 사용현황

(1) 국내제조 및 사용량

국내에서 DNT를 생산하는 사업장은 2개소로 이 중 1개소의 연간 제조량은 약 13만 톤이다. 다른 1개소는 자체에서 필요한 양 만큼만 생산하나 그 양은 확인되지 않았다. 그러나 전량 톨루엔다이소시아네이트(TDI) 제조의 원료로 사용되며 이곳의 연간 TDI 생산량이 약 14만 톤인 것으로 미루어 자체 DNT 제조량이 상당할 것으로 추정된다.

DNT를 사용하는 사업장은 10개소로 사용량은 연간 약 8.7만 톤으로 추정된다.

(2) 취급 근로자수

DNT를 취급하는 근로자는 약 50명으로 추정된다. 그러나 군수 산업에서 탄약·화약 취급 또는 병기 또는 무기청소·정비 종사자들이 포함될 수 있으나 그 정확한 수는 파악되지 않는다.

(3) 제조 또는 사용용도

톨루엔과 황산 및 질산 혼합물로부터 니트로톨루엔이 생성되며 이를 더 니트로화시켜 DNT를 얻는다.

DNT를 포함한 방향족 니트로화합물과 그 유도체는 화학산업에서 매우 중요하며 중간체로 널리 사용된다. 대부분의 2,4-DNT는 2,4-TDI를 만들기 위해 수소화 시켜(니켈 촉매 사용) 2,4-디아미노톨루엔이 된다. 또한 DNT는 톨루이딘, TDA, 염료, 의약품(리도카인 lidocaine 등), 살충제(빈클로조린 vinclozolin 등), 그리고 플라스틱(예, 폴리우레탄), 폭발물, 젤라틴 폭약, 셀룰로오스 질산염 가소제, 추진제의 연소율 조정제, 자동차 에어백, 그리고 무연화약 방수제 제조에 사용된다.

나. 발생원 및 발생과정

DNT 이성체는 천연물로서는 생성되지 않는 것으로 알려져 있으며 TNT 제조과정에서 부산물로 생성된다. 군수품 제조 공장에서 무연 폭약이나 TNT를 제조·생산하는 과정에서 상당한 양의 DNT를 함유하는 폐수가 발생할 수 있다. 직업적으로는 DNT 제조, 운송, TNT 제조, 아조 염료(azo dyes) 제조, 및 유기 합성시에 노출될 수 있다.

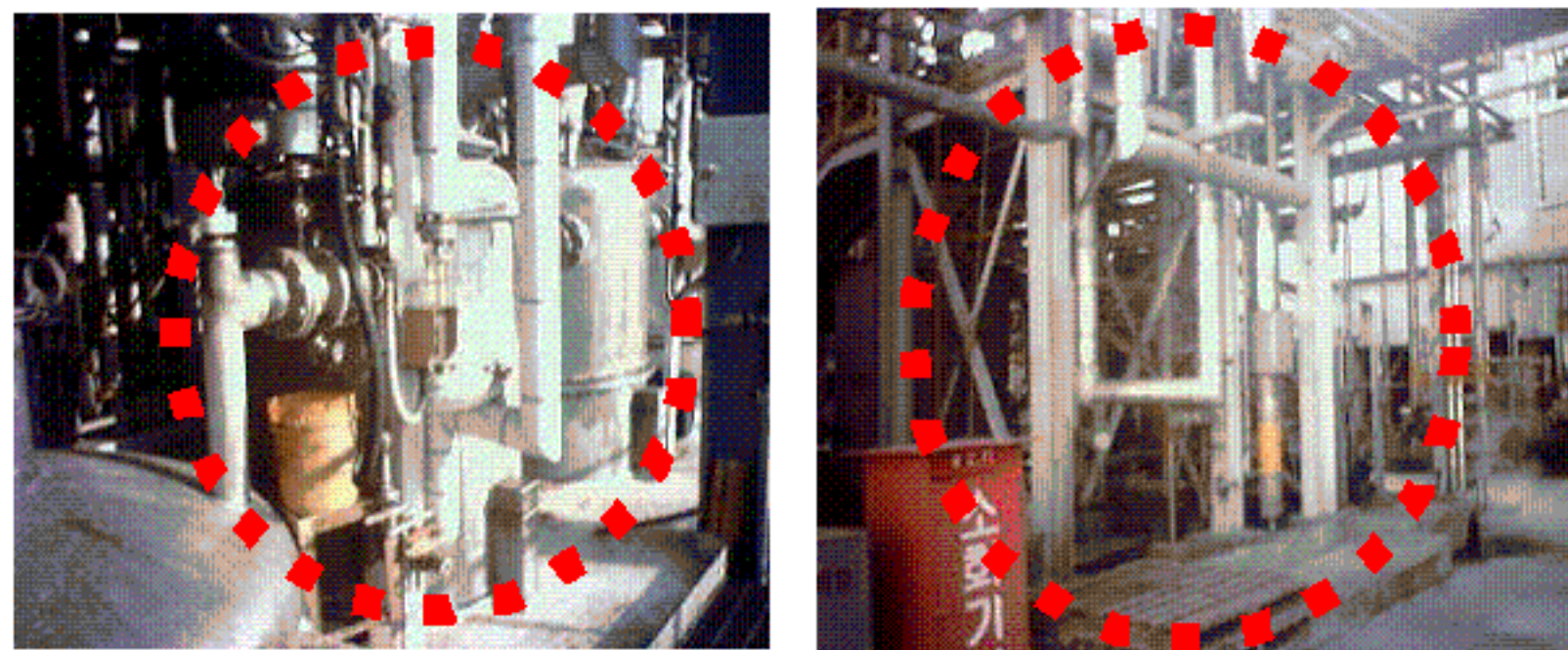
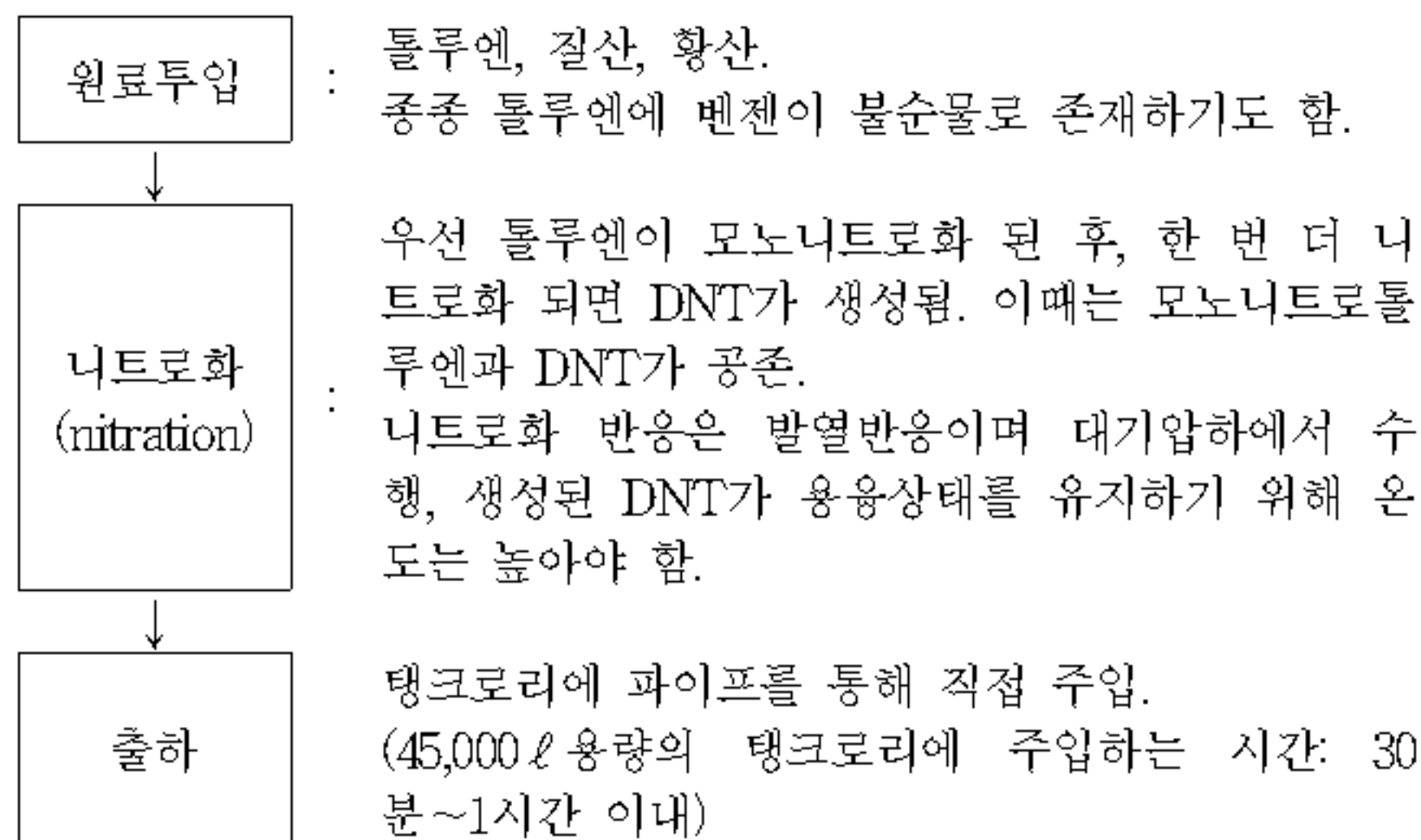
(1) DNT를 제조하여 전량 판매하는 사업장

DNT를 제조하여 전량 타사업장으로 판매하는 사업장은 1개소가 있다. DNT 제조의 전 공정은 관(pipe line)으로 이루어져 있으나 각 공정의 펌프관 또는 연결관의 노후 또는 연결 부위의 부식 등으로 근로자가 DNT에 노출될 가능성 있고 각 유닛 별로 일정 기간 사용 후 청소 작업을 하게 되는데(PTA, plant turn around) 이 과정에서 DNT 저장 탱크 및 연결관에 남아 있던 다량의 DNT가 그대로

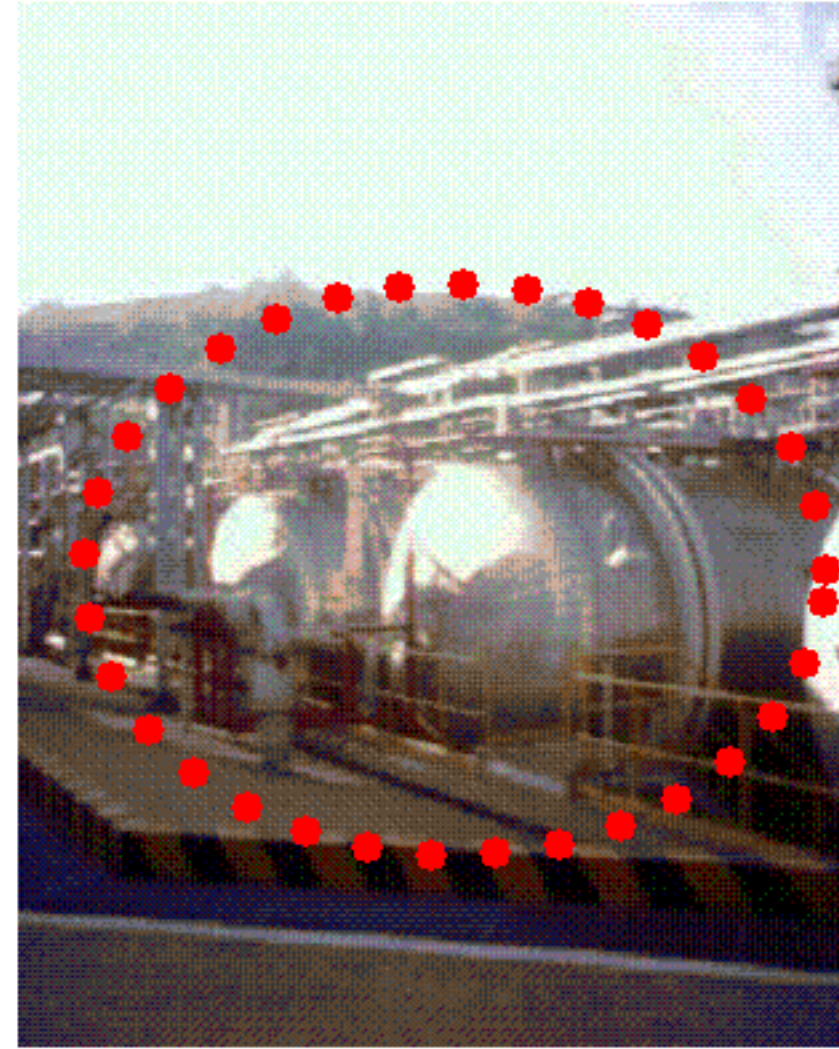
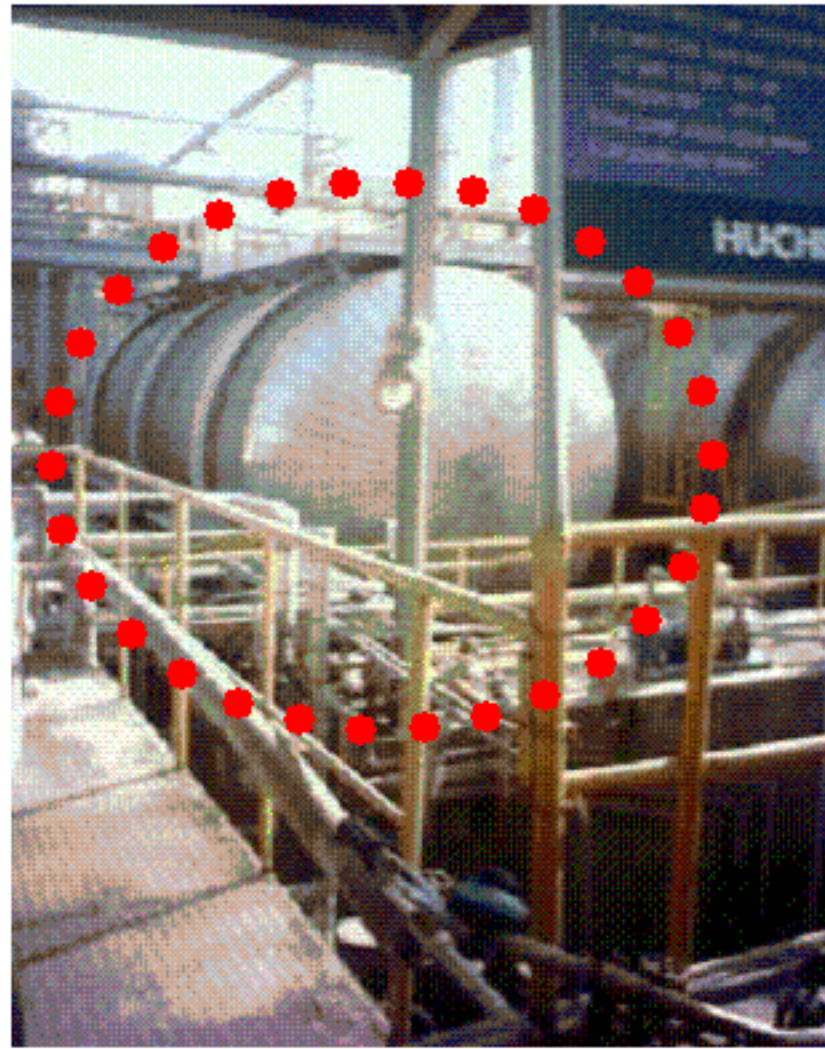
흘러 나와 근로자가 DNT에 노출될 가능성이 있다.

제조 후 탱크에 저장되어 있던 DNT는 주입관을 통해(탈·부착) 탱크로리(보통 45,000ℓ)에 옮겨져 운송되는데 이 때 작업자가 다량의 DNT에 노출될 수 있다(사진의 원은 DNT 노출이 가능한 공정을 표시한 것이다).

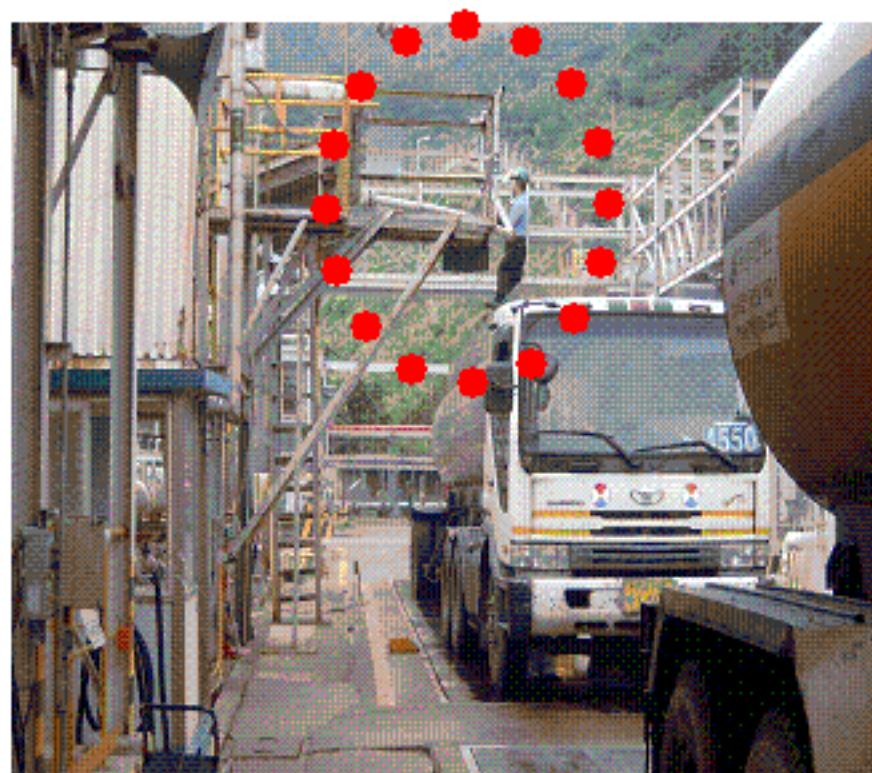
● DNT 제조 공정



[그림 2-1] DNT 제조공정



[그림 2-2] DNT 저장탱크



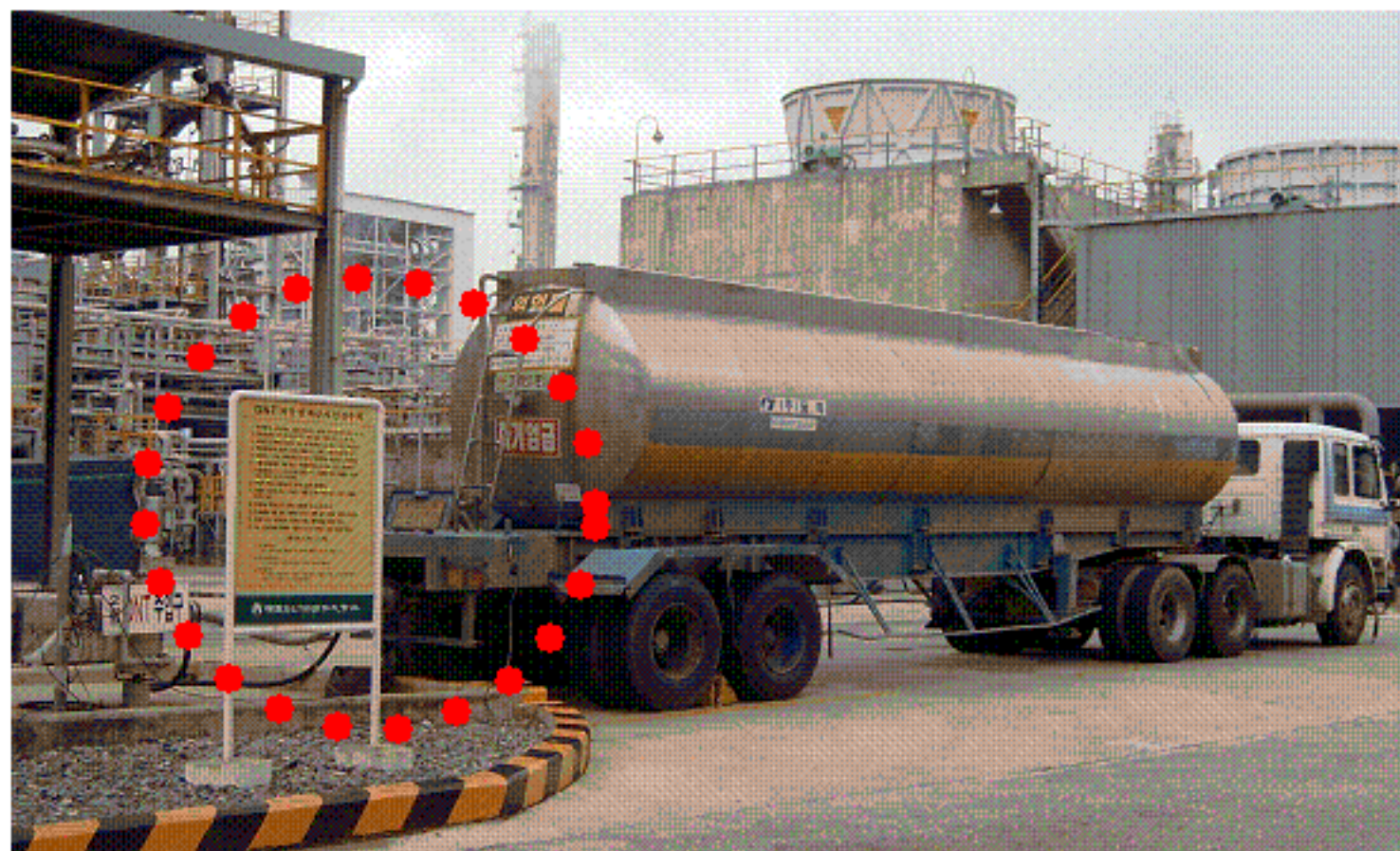
[그림 2-3] 저장되어 있던 DNT를 탱크로리에 주입

(2) 제조한 DNT를 모두 자사에서 사용하는 사업장

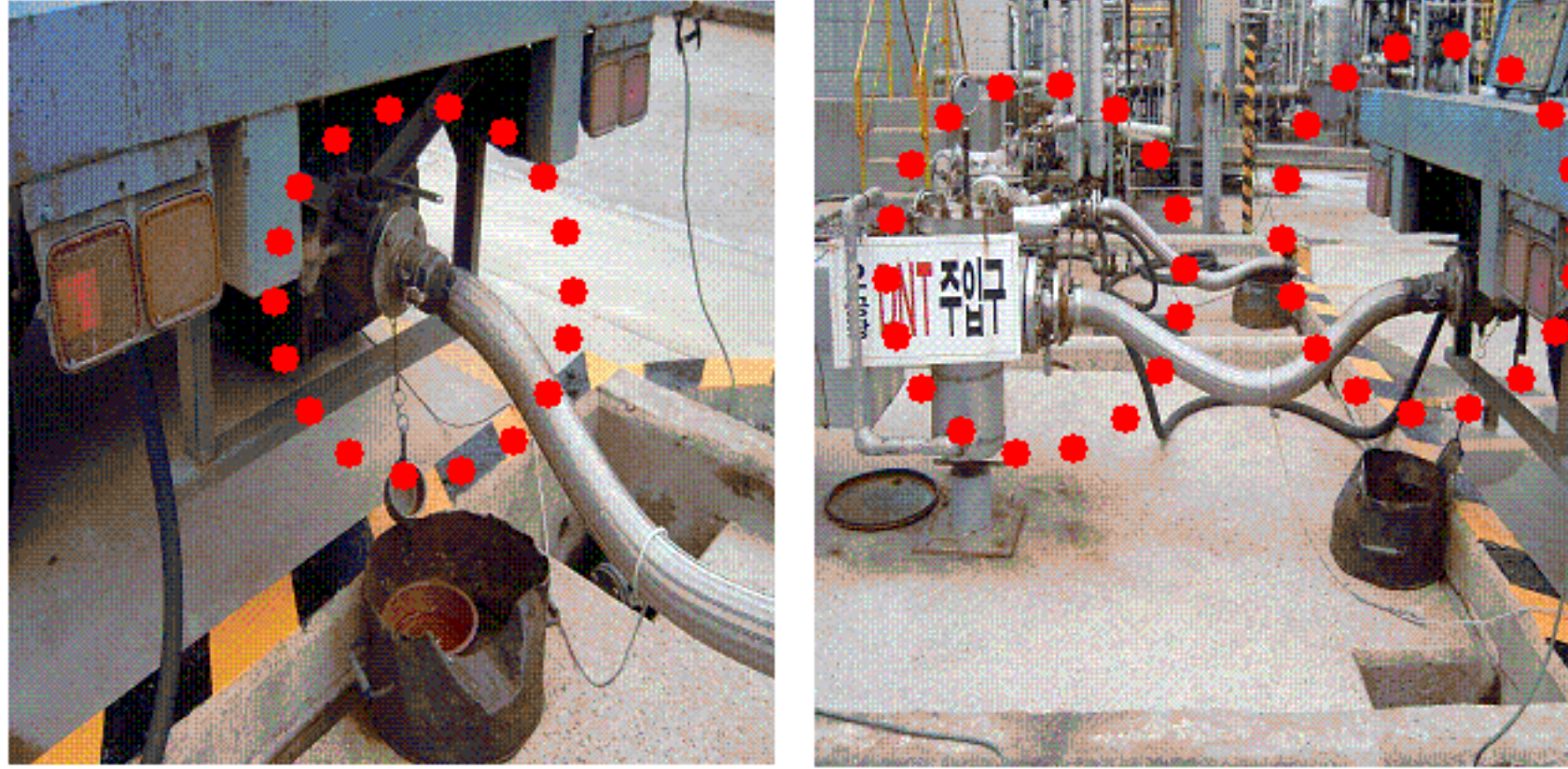
제조한 DNT를 모두 자사에서 사용하는 사업장은 1개소로 사업장의 모든 공정이 관으로 연결되어 있으나, 연결관의 노후 또는 관과 관의 연결 부위의 부식 그리고 제조 공정에서 발생하는 뜨거운 증기로 인해 연결관의 틈이 벌어질 수 있어, DNT제조 공정 뿐 만 아니라 DNT 이동경로, DNT 공정과 TDA 연결부위 그리고 DNT 저장탱크 주위에서 DNT에 노출될 수 있다

(3) DNT를 타사에서 전량 구입하여 사용하는 사업장

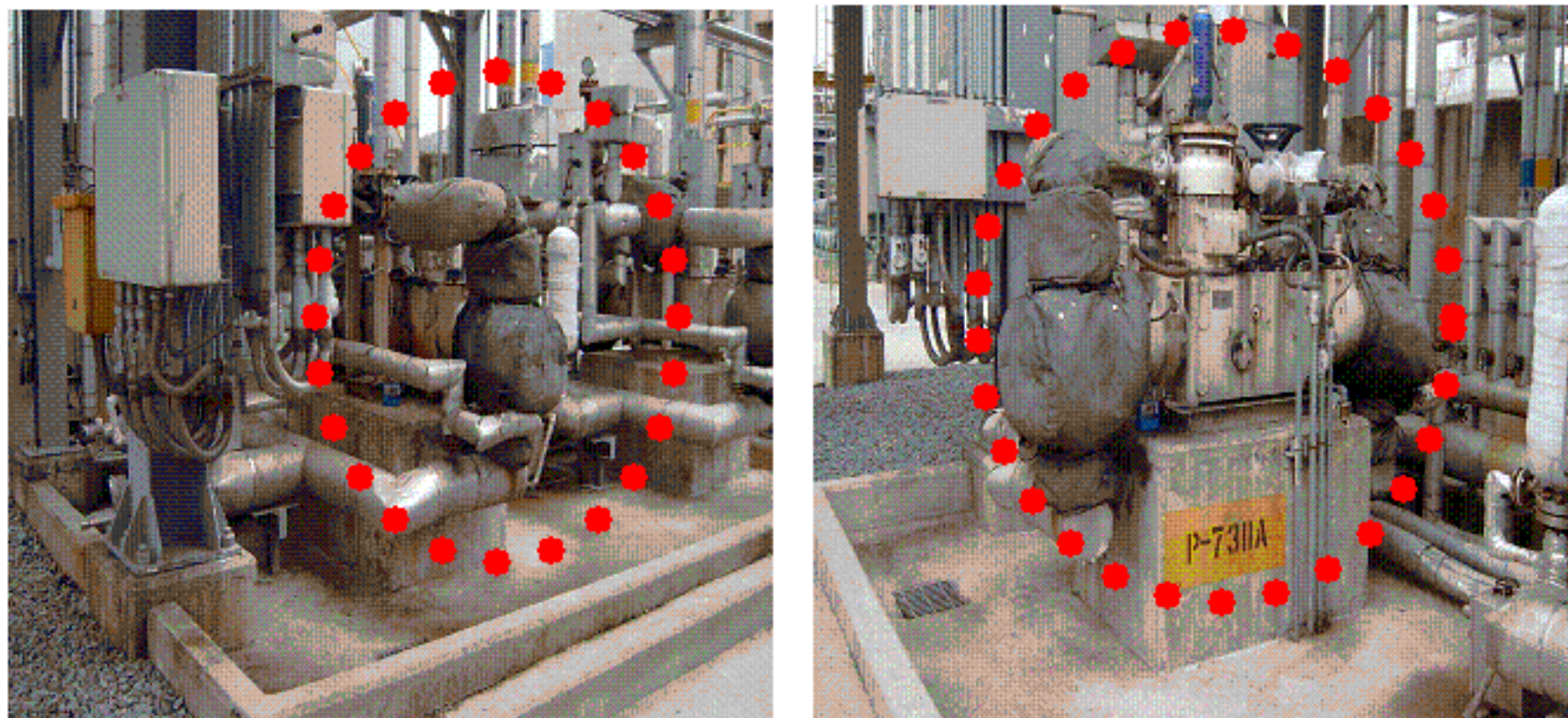
DNT를 타사에서 전량 구입하여 사용하는 사업장은 2곳으로 탱크로리로 운반된 DNT를 공급받기 위해 운송차량과 주입구를 탈·부착하게 되는데 이때 작업자가 DNT에 노출될 수 있다. 그리고 TDA를 만들기 위해 H_2 와 혼합하게 되는데 이 과정에서 펌프 및 연결관에서 노출될 가능성이 있다(사진의 원은 DNT 노출이 가능한 공정을 표시한 것이다).



[그림 2-4] 운반차량에 운반된 DNT를 주입하는 공정



[그림 2-5] DNT 운반차량과 DNT주입구 연결



[그림 2-6] TDA 제조과정 중 DNT 펌프

다. 노출경로

DNT는 피부를 통해 쉽게 흡수되며 호흡기를 통해서도 흡수된다. 입을 통해서도 흡수되며 주로 소변으로 배설된다.

3. 동물에서의 영향

가. 급성독성

(1) 급성경구독성

2,4- 및 2,6-DNT의 경구 투여시 50%치사농도(LD₅₀)는 각각 수컷 쥐에서는 270[95% 신뢰구간(confidence interval, CI): 180-400] 및 180(95% CI: 130-240)mg/kg이었고 생쥐에서는 1,630(95%CI: 1,180-2,240) 및 1,000(590-1,700)mg/kg이었다.

10마리씩의 암컷 생쥐에게 0, 310, 525, 1,250, 2,500, 혹은 3,500mg/kg 용량의 2,4-DNT를 옥수수기름에 희석하여 8일간 먹였다. 310mg/kg 용량에서는 죽은 생쥐가 없었다. 525mg/kg 용량에서는 6마리가 죽었고 생존한 생쥐는 대조군보다 체중이 적었다. 1,250mg/kg 이상의 용량에서는 3일 만에 모두 죽었다. DNT의 중독증상은 무기력, 호흡곤란, 거친 털, 구부린 자세, 뒤틀린 목, 떨림, 보행실조 및 쇠약이었다. DNT를 60, 180, 및 240mg/kg 용량으로 10마리씩의 쥐에게 5일간 투여한 결과 고농도에서 청색증과 체중의 감소하였다.

쥐에게 2,4- 및 2,6-DNT를 위관을 통하여 투여하거나 복강으로 주사하였다. 2,6-DNT를 투여한 쥐에서는 150mg/kg 용량에서 투여경로에 관계없이 24시간 내에 모두 죽었지만 2,4-DNT를 투여한 경우에는 3,754mg/kg 용량에서도 죽은 쥐가 없었다. 2,6-DNT를 투여한 경우에만 간에 중심소엽성 출혈성 괴사소견이 있어 2,4- 및 2,6-DNT 두 이성체의 간독성에 차이가 있다는 이전의 연구결과와 일치하였다. 즉, 2,4- 및 2,6-DNT로 처리한 수컷 쥐에서 간세포를 분리한 후 2,6-DNT를 투여한 군에서 세포독성이 더 높았고, 간세포에 대한 발암성을 연구하기 위해 2,4- 및 2,6-DNT를 1년간 투여한 후 간손상을 의미하는 표지인 γ -glutamyltransferase(GGT)와 alanine aminotransferase(ALT)의 활성치가 2,6-DNT를 투여한 쥐에서만 증가되었다.

(2) 급성경피독성

실험동물을 이용한 급성 경피독성에 관한 자료는 없다.

(3) 급성흡입독성

실험동물을 이용한 급성 흡입독성에 관한 자료는 없다.

(4) 기타 급성독성

수컷 쥐에게 2,6-DNT를 1.2mM(219mg/kg) 및 0.3mM(55mg/kg) 용량으로 복강에 주사하였다. 55mg/kg를 주사한 쥐에서의 치사율은 이틀 동안 50%였다. 2,6-DNT의 대사산물인 2,6-디아미노톨루엔과 2-아미노-6-니트로톨루엔을 같은 농도로 투여 받은 쥐는 죽지 않았다. 죽은 쥐의 간에 대한 조직병리학적 검사상, 광범위한 중심소엽성 출혈성 괴사가 있었지만 대사산물을 투여받은 쥐에서는 그러한 조직학적 소견이 발견되지 않았다.

나. 아급성독성

개에게 2,4-DNT를 하루에 0, 1, 5, 및 25mg/kg 용량으로 4주간 캡슐에 넣어 먹였다. 25mg/kg 용량에서 12일째부터 먹이를 먹는 양과 체중이 감소하고, 뒷다리가 노래지고, 잇몸 창백, 신경근육 불협조, 및 마비가 있었다. 조직병리적 소견상 간의 혈철소증(hemosiderosis), 콩팥노세관의 부종과 퇴행변화, 소뇌, 뇌간, 및 척수에 신경아교증(gliosis), 부종, 및 말이집탈락(demyelination) 등의 소견이 암수 모두에서 있었고 수컷에서는 정자무형성증이 있었다. 이상의 모든 종말점(endpoints; 표적 영향)에서 NOAEL(최대무작용농도)와 LOAEL(최소부작용농도)는 각각 5 및 25mg/kg/day로 제시되었다. 체중감소를 고려한 암수 생쥐에서의 NOAEL은 각각 137 및 147mg/kg/day가, LOAEL은 각각 413 및 468mg/kg/day가 제시되었다.

2,6-DNT에 대한 아급성 실험도 먹는 양과 체중의 감소, 간과 비장에서의 조혈작용, 정자형성기능 저하 등 2,4-DNT와 유사한 결과를 얻었다. 생쥐와 개의 NOAEL은 각각 11 및 4 mg/kg/day이었다.

쥐에게 2,4-DNT를 먹이에 0.5%농도로 섞어서 6개월간 먹였다. 쥐가 하루에 먹은 2,4-DNT의 양은 처음 3개월과 후반 3개월에 각각 330mg/kg 및 500mg/kg이었다. 2,4-DNT를 투여한 쥐에서는 다양한 임상증후가 발견되었다. 즉, 털 일어남(piloerection), 피부 회어짐, 굽사등(humpback), 협조운동기능 저하(incoordination), 움직임 감소 및 허약 등이 발생되었다. 26주 처치 후 치사율은 71%였다. 체중이 감소되었고 간, 비장, 및 콩팥의 상대적인 무게가 대조군에 비하여 약 2배 증가하였지만 고환의 무게는 유의하게 감소하였다. 헤모글로빈중 메트헤모글로빈(methemoglobin)의 농도가 유의하게 증가하여 실험 종료시에는 처치군이 7%였고 대조군은 1.13%였다. 처치 1개월째에 혈청 트리글리세리드와 당이 대조군에 비해 증가되었고 ALT, LDH, alkaline 및 acid phosphatase가 증가하여 간독성이 있음을 암시하였지만 조직병리학적 이상소견은 없었다.

일부 DNT를 실험동물에게 먹인 연구에서 암수의 쥐와 생쥐에서 체중증가가 지연되었다. 2,4-DNT를 하루에 10mg/kg 용량으로 3개월간 투여한 개와 Tg-DNT를 하루에 35mg/kg 용량으로 일정하게 먹인 쥐에서 경증의 빈혈이 발생하였다. 먹이에 0.5%농도로 DNT를 섞어서 6개월간 먹인 쥐에서 대조군에 비해 메트헤모글로빈혈증이 7배 증가하였다.

2,4-DNT를 먹인 개에서 임상적 소견과 조직학적 검사에 근거하여 신경과 근육에 영향을 미친다는 것이 지적되었다. 2,4-DNT를 하루에 10mg/kg 용량으로 8주 동안 먹인 수컷에서 떨림(tremor)에 이어 신근경직(extensor rigidity)이 발생되었다. 조직학적 검사상 뇌연화증(腦軟化症, encephalomalacia), 별아교세포(astrocyte)의 비대, 및 내피세포(endothelial cells)의 비후와 유사분열(mitosis)이 개의 소뇌에서 발견되었다. 25mg/kg 용량의 2,4-DNT를 매일 13주간 개에게 먹인 바 주된 부작용은 신경근육 부조화, 발작, 보행실조, 마비, 및 소뇌의 퇴행변화 등의 신경독성이었다.

DNT는 간독성이 있었다. 쥐에게 하루에 14 혹은 35mg/kg 용량의 Tg-DNT를 먹이던 중 26주째에 이미 간세포와 쓸개관 상피의 퇴행성 변화와 증식성 변화가 있었다. 퇴행성 변화는 개개 간세포의 괴사와 공포가 있는(vacuolated) 간세포로 밝혀졌다. 문맥의 섬유화를 동반한 세포의 이상 증식(hyperplasia)과 담도계 괴사도 관찰되었다. 이러한 병소는 24개월의 경구투여기간에 걸쳐 진행되었으며 암수의 쥐에서 모두 용량-반응관계로 나타났다. 병소는 암컷에 비해 수컷에서 심하게 나타났다. 2,4-DNT를 먹이에 200 혹은 700ppm 농도로 먹인 쥐에서 공포가 있는 간세포 등 간 병소가 발생되었지만 쓸개관 조직에는 영향이 없었다. 2,4-DNT를 하루에 10mg/kg 용량으로 3개월간 먹인 개에서 쓸개관과 담낭상피에 이상증식이 있었지만 간세포의 퇴행성 혹은 증식성 변화는 발견되지 않았다.

젖을 펴 무렵의 쥐에게 0, 0.07, 0.2 및 0.7%(하루 용량으로 계산하면 수컷은 24, 93, 266mg/kg, 암컷은 38, 108, 145mg/kg)의 2,4-DNT를 먹이에 섞어 13주간 투여한 바 체중이 용량-반응관계로 저하되었다. 중등도 군에서는 독성이 있었고, 그물적혈구혈증, 비장성 혈철소증, 및 정자형성이 저하되었다. 고농도군에서는 독성이 더욱 진행되어 13주만에 모두 죽었다. 빈혈, 그물 적혈구혈증, 비장에 과도한 색소침착, 및 정자형성의 저하가 중요한 소견이었다. 암수에 대한 LOAEL은 각각 38 및 34mg/kg였다.

젖을 펴 무렵의 생쥐에게 0, 0.07, 0.2 및 0.7%의 2,4-DNT를 먹이에 섞어 투여하였다. 제일 높은 농도에서 그물 적혈구혈증을 동반한 경한 빈혈, 경미한 정세관(seminiferous tubule)의 변성, 간의 Kupffer 세포의 색소침착과 간세포 발달저하 등이 암수에서 발견되었다. 적혈구수, 혈색소치, 및 헤모글로빈 농도도 감소하였다.

쥐에게 2,4-DNT를 2,000ppm농도로 먹이에 섞어서 먹인 결과 체중이 감소하고, 난포자극호르몬과 황체호르몬이 증가하였다. Sertoli 세포의 변성과 함께 정자형성이 크게 저하되었다.

다. 만성독성

생쥐에게 하루에 13.5, 95, 혹은 900mg/kg 용량의 2,4-DNT를 2년 동안 먹이에 섞어서 투여하였다. 하루에 900mg/kg 용량으로 투여 받은 수컷생쥐는 18개월 만에 모두 죽었고 암컷은 21개월 만에 95%가 죽었다. 2,4-DNT투여 1년 만에 적혈구과 혈색소감소에 의한 빈혈, Heinz body와 그물적혈구의 증가, 및 간헐적인 메트헤모글로빈혈증이 관찰되었다. 95mg/kg 용량을 투여받은 일부 빈사상태의 쥐에서도 유사한 소견이 발견되었다. 고농도군에서는 심한 체중감소, 간무게 증가, 간세포 이형성, 콩팥병증, 고환의 무게 감소와 위축, 및 비활동성 난포가 증가되었다.

개에게 2,4-DNT를 2년간 경구투여하면서 만성독성을 연구하였다. 2,4-DNT를 투여받은 개에서 나타난 주된 영향은 협조운동기능 저하와 마비의 특성을 지닌 신경병증(neuropathy)이었다. 신경병증이 있는 일부의 개에서 소뇌에 공포, 내피세포의 증식과 신경아교증 등이 관찰되었다. 이러한 소견이 하루에 15mg/kg 용량으로 2년간 투여된 개에서 한 마리, 10mg/kg 용량을 투여받은 개의 모두가 6개월만에, 그리고 25mg/kg 용량으로 투여된 개의 모두가 두달만에 발생되었다. 일부의 개에서는 완전히 마비되어 죽었다. 청색증, 메트헤모글로빈혈증, 그물적혈구증식증이 있었고 Heinz body는 흔히 발견되었으며 담도계 증식증도 관찰되었다. 신경독성, 조혈기 변화 및 담도계 병소를 고려한 NOAEL과 LOAEL을 각각 0.2 및 1.5mg/kg/day로 정하였다.

쥐에게 젖을 땔 무렵부터 먹이에 2,4-DNT를 0.0015, 0.01 및 0.07% 농도(하루용량이 암컷은 0.57, 3.9, 34mg/kg, 수컷은 0.71, 5.1, 45mg/kg에 해당)로 섞어서 2년간 투여한 결과 최소농도에서는 아무 독성도 없었다. 높은 두 농도에서는 체중감소, 치사율 증가, 간손상, 심한 고환 및 정관 위축과 정자형성저하, 독성 빈혈, 그물적혈구증식증, 및 경미한 신경근육영향이 있었다. 12개월째에 간에 병소가 나타났다. 처음에 간세포에 작은 증식성 병소(hyperplastic foci)로 시작하여 결절을 형성하였다. 이와 유사하게 수컷 쥐에게 하루에 27mg/kg 용량의 2,4-DNT를 먹이에 섞어서 투여하였다. 체중이 감소하고, 간무게, 간세포의 퇴행과 공포화, 담관 증식이 대조군에 비하여 증가하였다. 하루에 7 혹은

14mg/kg 용량의 2,6-DNT를 먹인 쥐에서는 체중이 감소하고, 간세포의 퇴행과 공포화, 호산성 및 호염기성 병소, 혈청 ALT, GGT, 및 담관 증식이 대조군에 비해 증가하였다. Tg-DNT를 먹이에 섞어서 쥐에게 하루에 3.5, 14, 혹은 35mg/kg 용량으로 104주 동안 먹인 결과 체중의 증가가 용량-반응관계로 저하되었고 사망률은 증가하였다. 두 고농도에서는 간세포 및 담관상피세포의 퇴행성 및 증식성 변화가 26주 만에 관찰되었다. 이때 간세포의 괴사 및 공포가 있었고 담관 상피세포의 괴사와 증식이 있었다. 비장의 혈철소증과 수질외성 조혈작용의 증가를 동반한 빈혈이 있었다. 이에 반해 쥐와 생쥐에게 2,4-DNT를 먹이에 80 혹은 400ppm농도로 섞어서 먹인 결과는 체중증가의 저하뿐이었다.

젖 벨 무렵의 생쥐에게 하루에 14, 95, 및 898mg/kg에 해당되는 용량의 2,4-DNT를 먹이에 섞어서 2년간 투여하였다. 고농도에 노출된 암수 생쥐에서 투여 1년 만에 독성 빈혈이 발견되었다. 메트헤모글로빈과 많은 Heinz body가 관찰되었다. 고농도에 노출된 생쥐는 21개월 만에 모두 죽었다. 고농도군에서는 여러 조직에서 전반적인 색소침착이 용량-반응관계 노출기간에 비례하여 나타났는데 간과 콩팥에서 그 영향이 가장 컸으며 간세포 이형성(dysplasia)도 관찰되었다. 수컷 생쥐에서는 이러한 병소의 발생이 용량에 비례하여 증가하였으나 암컷에서는 고농도군에서만 증가하였다.

라. 유전독성

생체 외(*in vitro*) 실험상 일부 유전독성 평가결과가 표 3-1(2,4-DNT), 3-2(2,6-DNT), 및 3-3(Tg-DNT)에 제시되어 있다. 표 3-4는 생체 내(*in vivo*) 실험에 의한 유전독성 평가결과이다.

DNT는 *Salmonella typhimurium* 균주를 이용한 복귀돌연변이(reverse mutation)¹⁾ 평가에서 유전자 돌연변이를 유발하였다. 그러나 실험 균주나 종의 민감도와 대사성활성화의 필요성 등의 이유 때문에 실험체계(test system)에 따라 결과가 다양하다. Tg-DNT는 예정 밖의 DNA합성(unscheduled DNA synthesis; UDS)²⁾, *Salmonella typhimurium*과 생쥐의 림프종 세포, 및 Chinese hamster ovary(CHO) 세포를 이용한 자매염색분체교환(sister chromatid

1) 돌연변이체 대립유전자가 거꾸로 정상 대립유전자로 변화하는 돌연변이를 뜻함.

2) 염색체 복제하는 동안이 아닌 때에 일어나는 DNA합성을 뜻하는 것으로서 정상세포에서 자외선 조사에 의해서도 유도된다.

exchange, SCE) 등의 단기간 변이원성 검사상 유전독성이 있다. DNT의 변이원성에 대한 연구결과에 따르면 DNT의 모든 이성체와 Tg-DNT는 적어도 하나의 염기쌍치환(base pair substitution)을 할 정도의 변이원성이 있다.

Tg-DNT의 발암성 등을 고려하여 DNT의 여러 잠재적 대사산물의 변이원성에 대해 연구하였다. 세포독성은 DNT의 이성체에 따라 차이가 컸다. CHO를 이용한 DNT의 변이원성 분석에서도 음성으로 나왔다. 2,4-DNT를 하루에 45mg/kg 용량으로 쥐에게 장기간 먹인 후 4배체(tetraploid) 염색체가 증가하였다. 림프구 배양에서는 염색체 변이가 증가하였다. Tg-DNT를 100mg/kg 용량으로 경구투여받은 Fischer 344 쥐에서 48시간 후 생체내(in vivo)실험상으로 SCE가 약간 증가하였다.

Tg-DNT는 생체내 및 생체외 실험상 간세포 DNA복구분석에서 용량-반응관계로 UDS가 증가하였다. 2,6-DNT는 DNA 단백질 교차결합(cross-linking)도 일으킨다. 장의 미생물은 DNT가 유전독성을 유발하는데 필요한 대사성 활성화에 필수적이며, pentachlorophenol과 aroclor 1254는 2,6-DNT에 의한 유전독성에 상승적으로 작용하였다.

DNA합성에 속하는 S-phase synthesis(SPS)는 설치류에서 중요한 발암기전일 수도 있는 간세포증식(hepatocellular proliferation)의 간접적인 표지이다. 2,4-DNT를 투여한 쥐로부터 얻은 간세포를 이용한 생체외 실험을 통하여 UDS와 SPS가 유도되었으며 이는 간암발생에 중요한 기전일 수도 있을 것으로 보고 있다. DNT를 수컷 쥐에게 투여한 후 간세포를 분리하여 생체외적으로 DNA의 재생에 대해 분석한 결과 2,6-DNT는 UDS를 강하게 증가시켰지만 2,4-DNT는 반응이 약하여 Tg-DNT로 인한 간암의 주된 원인은 2,6-DNT임을 제시되었다.

<표 3-1> 2,4-DNT의 생체외(*in vitro*) 유전독성

실험대상	표적영향	결과	
		대사성활성화	
		유	무
Salmonella typhimurium			
(TA 100)	염기쌍치환	+	+
(TA 1535)	염기쌍치환	-	-
(TA 98, 1537)	복귀 돌연변이	-	-
(TA 1538)	복귀 돌연변이	+	-
S. typhimurium	복귀 돌연변이	NT	-
S. typhimurium	복귀 돌연변이	+	NT
S. typhimurium	복귀 돌연변이	-	+
TM 677	순 돌연변이	+	+
S. typhimurium	복귀 돌연변이	+	+
S. typhimurium	복귀 돌연변이	NT	+
S. typhimurium	복귀 돌연변이	+	+
Chinese hamster ovary cells	자매염색분체교환	+	-
(CHO)	염색체변이	-	-
Syrian hamster embryo cells	형태적 전환#	NT	-
S. typhimurium	복귀 돌연변이		
(TA 98)		NT	+
(TA 98 NR)		NT	+
(TA 98/1,8-DNP6)		NT	+
(YG 1021)		NT	+
(YG 1024)		NT	+
S. typhimurium*	His+ 복귀돌연변이주		
TA98/TA100		NT/NT	-/-
YG1041		NT	+
YG1042		NT	+
E. Coli PQ37	SOS chromotest	-	-
S. typhimurium	<i>umu</i> test		
NM2009		NA	-
NM3009		NA	±
S. typhimurium TA100	복귀돌연변이주	-	NT

+: 양성결과; -: 음성결과; NT: 검사하지 않음; NA: 적용없음; *: 2,4-DNT의 대사산물 사용; #: Morphological transformation

<표 3-4> 2,6-DNT의 생체외(*in vitro*) 유전독성

실험대상	표적영향	결과	
		대사성활성화	
		유	무
Salmonella typhimurium	복귀 돌연변이	NT	+
S. typhimurium			
TA 100, TA 1535	염기쌍치환	-	-
TA 98, 1537	복귀 돌연변이	-	-
TA 1538	복귀 돌연변이	-	+
S. typhimurium	복귀 돌연변이	+	NT
S. typhimurium	복귀 돌연변이	+	+
TM 677	순 돌연변이	+	+
S. typhimurium	복귀 돌연변이	-	+
S. typhimurium	복귀 돌연변이	+	+
CHO/HEPRT	순 돌연변이	-	-
Syrian hamster embryo cells	형태적 전환#	NT	-
S. typhimurium	복귀 돌연변이		
(TA 98)		NT	+
(TA 98 NR)		NT	-
(TA 98/1,8-DNP ₆)		NT	+
(YG 1021)		NT	+
(YG 1024)		NT	+
S. typhimurium*	돌연변이		
YG1041		NT	+
YG1042		NT	+
S. typhimurium TA98	쥐오줌 돌연변이	-	++
S. typhimurium TA100	복귀돌연변이주	-	NT

+: 양성결과; -: 음성결과; NT: 검사하지 않음; *: 쥐를 alachlor로 전처리

#: Morphological transformation

<표 3-5> 상업적 DNT의 생체외(*in vitro*) 유전독성

실험대상	표적영향	결과	
		대사성활성화	
		유	무
Salmonella typhimurium	복귀 돌연변이	+	+
TM 677	순 돌연변이	+	+
CHO/HEPRT	순 돌연변이	-	-
P388 mouse lymphoma TK	순 돌연변이	-	-
S. typhimurium	복귀 돌연변이 ^a	NT	+

^aDNT를 투여한 CD-1생쥐나 Fischer-344쥐를 DNT의 소변을 사용.

+: 양성영향; -: 음성영향; NT: 검사하지 않음

<표 3-6> 2,4-DNT의 생체내(*in vivo*) 유전독성

실험대상	표적영향	결과
쥐 간세포	UDS	+
생쥐 골수	소핵	-
쥐 간세포	UDS	+
쥐 간세포	UDS	+
쥐 간세포	SPS	+
쥐 간세포	DNA 부가체	+
쥐 간세포	DNA 부가체	+
쥐 소변	돌연변이	+
사람 림프구	염색체변이	+
쥐 간세포	DNA 부가체	+
쥐* 간세포	DNA 부가체	+
Tradescantia	소핵	+
pollen mother cell		
쥐 적혈구	Hb 부가체	+
사람 적혈구	Hb 부가체	+

+: 양성영향; -: 음성영향; DNA: deoxyribonucleic acid;

SPS: S-phase synthesis; UDS: unscheduled DNA synthesis;

*: 쥐를 alachlor로 전처리; Hb: 헤모글로빈

동물실험을 이용한 DNT의 대사에 관한 연구결과, 장의 미생물이 DNT의 환원성 대사에 관여하고 있음이 밝혀졌다. 즉, 장의 미생물은 DNT의 대사산물인 dinitrobenzyl alcohol glucuronide를 aminonitrotoluene으로 가수분해 및 환원시켰다. 탈포합(deconjugate)된 대사산물은 재흡수되고 장간순환을 거쳐 간으로 반송된다. 간에서는 새로 형성된 아민기가 cytochrome P450에 의해 N-hydroxylate되고 황산염과 포함한 후 분해되어 carbonium 혹은 nitrenium이온을 형성할 수 있는데 이것들은 간의 고분자물질과 결합할 수 있으며 결국 돌연변이를 유도하고 간의 종양을 형성할 수 있다. 이러한 결과는 장내에 미생물이 없는(germ-free) 쥐와 정상쥐에게 Tg-DNT를 1회 경구투여한 후 정상쥐에서는 유전독성적 간세포 손상의 DNA복구가 증가하였지만 장내 미생물이 없는 쥐에서는 증가하지 않았다. 결국 이러한 변이원성 결과는 Tg-DNT와 DNT의 이성체가 장내 대사에 의존됨을 확인하였다.

2,6-DNT와 그의 대사산물에 대해 *Salmonella typhimurium* strains TA98 및 TA100를 이용하여 대사성 활성화 효소 S9의 유무에 따른 돌연변이원성을 연구하였다. 2,6-DNT와 2-아미노-6-니트로톨루엔, 2,6-디니트로벤질알코올, 2-아세틸아미노-6-니트로벤조산, 및 2-아미노-6-니트로벤조산 등은 돌연변이원성이 없었다. 대사산물 중에 2,6-디니트로벤즈알데히드는 S9에 의한 대사성활성화 없이도 강한 돌연변이를 일으켰는데 이는 아마도 분자내의 알데히드기(-CHO)가 있기 때문에 발생한 것으로 풀이하였다. 75mg/kg 용량의 2,6-DNT를 위관으로 투여한 쥐의 소변이 S9이 없는 조건에서 *S. typhimurium* TA 98을 이용한 돌연변이원성이 양성반응을 일으키는 것으로 나타났다.

2,4- 및 2,6-DNT 자체와 2,4- 및 2,6-DNT를 *Salmonella typhimurium* TA98과 배양하여 얻어진 환원성 DNT대사산물의 변이원성에 대하여 연구하였다. *Salmonella typhimurium* TA98과 TA100은 균주를 이용하였을 경우에는 변이원성이 없었다. YG1041과 YG1042를 이용한 경우에는 2,4- 및 2,6-DNT와 그의 환원성 대사산물 등 모든 물질들이 변이원성이 있었지만 대사산물의 변이원성이 상대적으로 활성도가 더 높아 환원성 대사산물들이 2,4- 및 2,6-DNT에 의한 변이원성의 원인인 것으로 제시되었다.

2,4-DNT를 포함한 몇가지의 방향족 니트로화합물의 유전독성을 연구하였다. 2,4-DNT는 *Escherichia coli* PQ37를 이용한 SOS chromotest에서 대사성활성화를 위한 S9 mix의 추가여부에 관계없이 결과가 음성이었다. *S. typhimurium* NM2009 및 NM3009균주를 이용한 *umu* test에서는 NM3009균주에서만 약한 양성결과가 나타나 결과적으로 유전독성을 인정하기에 확실하지 않았다.

최근에 생태학적 유전독성 검사에 흔히 사용되는 식물인 *Tradescantia*를 이용하여 DNT노출에 따른 소핵체(micronucleus)분석을 실시하였다. 농도별로 물에 녹인 2,4- 및 2,6-DNT에 꽃필 무렵의 *Tradescantia*의 절단면을 담가서 노출시키고 소핵체를 분석하였다. 소핵체는 2,4- 및 2,6-DNT노출에 의해 용량-의존관계로 증가하였으며 대조군에 비하여 유의하게 증가한 최소효과용량(minimal effective dose; MED)은 각각 30 및 135mg/L였다.

DNT는 돌연변이원성 유발에 필요한 대사성 활성화가 S9외에도 환경, 혹은 산업장에서 함께 노출될 수 있는 화학물질에 동시에 노출됨으로써 돌연변이원성물질로 대사성으로 활성화될 수 있음이 최근에 보고되었다. 즉, 제초제인 alachlor와 atrazine, 나무보존에 널리 사용되는 coal tar creosote, 및 폴리클로리네이티드 비페닐(polychlorinated biphenyls; PCBs)의 하나인 Aroclor 1254, 및 소위 고엽제 성분의 하나인 2,4,5-T 등을 Fischer-344 쥐에게 DNT투여 전에 전처치하면 변이원성물질의 요충 배설이 증가됨이 관찰되었다.

발암성 물질이 DNA에 결합하여 형성된 DNA부가체는 그에 노출된 개체에서 측정되는 내부노출량을 반영할 뿐 아니라 발암위험성을 의미하기도 한다. 2,4- 및 2,6-DNT를 쥐에게 투여한 후 2,4-와 2,6-DNT는 모두 간의 DNA와 부가체를 형성하였다. 최근의 연구에서 암컷 쥐에게 0.5mM/kg 용량의 2,4- 혹은 2,6-DNT를 위관을 통하여 1회 투여하고 24시간 만에 도살하여 DNT대사산물의 헤모글로빈 부가체를 분석하였다. 헤모글로빈을 가수분해하여 분석된 2,4-DNT의 대사산물은 4-아미노-2-니트로톨루엔, 2,4-TDA, 및 4-아세틸아미노-2-아미노톨루엔 등이었는데 이중에서 4-아미노-2-니트로톨루엔이 가장 많았다. 2,6-DNT를 투여받은 쥐에서는 가장 농도가 높았던 2-아미노-6-니트로톨루엔을 비롯하여 2,6-TDA, 및 2-acetylamino-6-aminotoluene 등 세 종류의 아민류가 헤모글로빈 부가체로 검출되었다.

수컷 생쥐에게 50mg/kg 용량의 2,6-DNT를 위관으로 3일간 투여하며 채취한 소변을 가지고 *Salmonella*균주를 이용한 복귀돌연변이를 분석하였다. DNT를 투여한 생쥐는 흔히 DNT독성실험에 사용한 쥐에서 관찰되는 정도로 소변으로 돌연변이원성 대사산물을 배설하였다. 그러나 쥐에서는 4개의 DNA부가체가 검출되는 데에 반하여 생쥐에서는 2가지만 검출되었다.

쥐에게 제초제인 alachlor에 의한 DNT의 대사성활성화를 연구하기 위하여 alachlor로 전처치한 후 2,6-DNT를 투여하면서 소변을 채취하여 그의 돌연변이원성에 대해 *Salmonella typhimurium* strain TA98을 이용하여 관찰하였다. alachlor자체는 돌연변이원성이 없었지만 alachlor로 3주 동안 전처치한 후 DNT를 투여한 경우에는 대사성활성화를 위한 S9의 첨가가 없

이 요충으로 배설되는 돌연변이원성물질이 2,6-DNT만 투여시킨 경우에 비하여 증가하였다. 또한 간세포에서 DNT와 관련된 DNA 부가체도 alachlor전처치에 의해 증가하여 alachlor가 DNT에 의한 변이원성을 일시적으로 증가시켰다.

마. 생식독성

쥐, 생쥐, 개를 이용한 2,4- 혹은 2,6-DNT 독성에 관한 동물실험상 일관된 소견중의 하나는 수컷의 생식기능장애이었다. 이 동물들에서 고환위축(testicular atrophy), 정낭(seminal vesicle)의 퇴행성 변화, 및 정자생산의 저하 등이 관찰되었다.

2,4-DNT가 실험동물의 생식능력에 미치는 영향을 평가한 초기의 연구에서 2,4-DNT 때문에 정자수가 감소하여 착상되는 태아의 수가 뚜렷하게 감소되었다. 하루에 최고 240mg/kg 용량의 2,4-DNT를 수컷 쥐에게 먹인 결과 최고농도에서는 질내에 정자가 있는 암컷 쥐와 임신한 숫자가 감소하였는 바 이것은 수컷의 생식기능저하 때문이었다.

2,4-DNT를 CD 쥐에게 투여하면서 3대에 걸쳐 생식기능을 관찰한 바 하루에 암컷은 45 수컷은 34mg/kg을 먹인 경우에 체중의 저하와 함께 정자무발생증, 신생쥐 생존율의 저하 등의 생식독성이 있었다. 결국 제1세대에서 짝짓기가 드물었고 제2세대는 없었다. 어미쥐는 분만시 출혈, 태반잔존, 및 사망률이 증가하였다. 발달독성에 관한 2,4-DNT의 NOAEL과 LOAEL은 각각 14 및 35mg/kg/day로 제시하였다.

성숙 쥐에게 2,4-DNT를 먹이에 0, 0.1 혹은 0.2%를 섞여서 먹였다. 0.2%의 2,4-DNT를 3주 동안 먹인 쥐에서 정자생산 유지에 주된 역할을 하는 Sertoli 세포에 다양한 크기의 소포(vesicle)가 부풀어 오른 사립체(mitochondria)와 팽창된 세포질그물(endoplasmic reticulum) 등과 같은 뚜렷한 형태학적 변화가 있었다. 2,4-DNT를 먹인 쥐에서 부고환(epididymis)의 무게가 감소하였고, 부고환의 정자비축감소가 관찰되었다. 0.2%의 2,4-DNT를 먹인 쥐에서는 혈청 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone), 황체형성호르몬(luteinizing hormone)이 증가되었다. 결국 DNT는 정자생산과 고환-뇌하수체(pituitary) 내분비활성을 억제하는 것이 암시되었다.

쥐 고환에서 분리한 Sertoli 세포를 100 μ M의 2,4-, 혹은 2,6-DNT로 처리한 바 아무 영향이 없었다. 그러나 50 μ M의 2,4-, 혹은 2,6-DNT로 처리한 경우에는 생식 세포가 없다든지, 혹은 Sertoli 세포질내에 소강이 있는 등의 변화가 있었다.

바. 발암성

동물실험을 통한 DNT의 발암성에 대한 자료로는 호흡기 혹은 피부 노출에 대한 연구결과는 없고 경구 투여한 실험결과만 있다.

DNT의 발암성에 대한 연구가 만성적인 생물학적 분석과 일부 동물의 일생관찰을 통해서 이루어졌다. 2,4-DNT는 수컷생쥐에서 콩팥암종을, 쥐에서는 간암을 유발하였다. 2,6-DNT와 Tg-DNT는 쥐의 간에서 강력한 발암작용을 하였다.

2,6-DNT가 2% 불순물로 들어간 2,4-DNT를 하루에 95mg/kg 용량으로 경구 투여받은 수컷 생쥐의 76%에서 콩팥암종이 유발되었다. 미국 국립암연구소에서 분석한바 95% 순도의 2,4-DNT를 하루에 72mg/kg 용량으로 경구투여된 C57BL/N 생쥐에서는 암종이 발생되지 않았다.

2,4-DNT를 암수의 CD쥐에게 하루에 각각 45.3 및 34.5mg/kg 용량으로 2년간 경구투여한 후 간세포암종이 유의하게 증가하였다. 쥐에게 사용한 용량과 기간보다 낮고 짧게 한 연구, 즉, 하루에 10mg/kg 용량으로 78주간 투여한 NCI연구, 및 하루에 27gm/kg 용량으로 52주간 투여한 연구에서는 암발생의 증가가 없었다. 비록 NCI연구에서는 하루에 7.5-8mg/kg 용량으로 투여받은 수컷 쥐에서 피하조직 섬유종(subcutaneous tissue fibroma)과, 그리고 하루에 22mg/kg 용량으로 투여받은 암컷 쥐에서 젖샘 섬유샘종(mammary gland fibroadenoma)의 유의한 증가를 보고하였으며 또 다른 연구에서도 암수의 쥐에서 각각 피하조직 섬유종(subcutaneous tissue fibroma)과 젖샘 섬유샘종(mammary gland fibroadenoma)을 보고하여 서로 일치하였지만 이것들은 양성암이었다.

A/J생쥐에게 2,4-DNT를 250mg/kg 용량으로 1주일 2회씩 12주간 위관으로 투여하였던바 폐에 대한 발암성은 없었다. 수컷 Fischer-344 쥐에게 diethylnitrosamine을 1회 주사한 후 DNT를 경구 투여하는 간암 기폭-촉진(initiation-promotion) 실험계획을 이용한 생체내 실험상 2,4-DNT는 간암 촉진제로 작용하였지만 기폭제는 아니었다.

수컷 쥐를 이용하여 2,4- 및 2,6-DNT와 76%의 2,4-DNT와 18%의 2,6-DNT를 함유한 전형적인 Tg-DNT의 간 발암성에 대해 연구하였다. 쥐에게 2,4- 2,6-DNT, 혹은 Tg-DNT를 1년간 경구투여한 후 발암영향에 대하여 평가하였다. 2,6-DNT를 7 혹은 14mg/kg 용량으로 투여받은 쥐에서의 간세포암종의 발생빈도는 85 혹은 100%이었고 간에서 기원된 전이된 폐암이 관찰되었다. 이에 반해 Tg-DNT투여군에서의 간암 발생빈도는 47%였고 2,4-DNT는 간세포암종을 유발하지 않아 2,6-DNT는 효력적이고

도 확실한 간발암제였고 2,4-DNT는 간에 대한 발암성이 없었다.

DNT를 위관으로 수컷 쥐에게 투여한 후 적출한 간세포를 분리하여 생체외적으로 DNA의 재생에 대해 분석한 결과 예정 밖의 DNA합성(UDS)이 용량-반응관계로 증가하지만 암컷 쥐에서는 중등도로 증가함을 발견하였다. 2,6-DNT는 UDS를 강하게 증가시켰지만 2,4-DNT는 반응이 약하여 Tg-DNT로 인한 간암의 주된 원인은 2,6-DNT임을 제시하였다. 수컷 쥐를 이용한 기폭-촉진 실험계획을 통하여 2,6-DNT는 비록 약하기는 하지만 기폭작용이 있었고 5개의 다른 DNT 이성체(2,3-; 2,4-; 2,5-; 3,4-; 및 3,5-DNT)들은 그 작용이 없었다. 또한 수컷 쥐를 이용하여 간암에 대한 기폭-촉진 실험계획에 따라 diethylnitrosamine을 1회 복강주사하고 2,4-, 2,6-DNT 혹은 Tg-DNT를 3-6주간 경구투여하고 도살하여 간염의 GGT에 대한 염색으로 조직검사결과 2,4-, 2,6-DNT 혹은 Tg-DNT 등에서 모두 간암에 대한 촉진작용이 있었는데 2,6-DNT의 촉진작용은 노출시간 및 용량에 비례하여 증가하였고 2,4-DNT에 비하여 효력이 약 10배가 높았다.

이상의 결과로 보아 2,4-DNT는 순수하게 촉진제 역할만 가지고 있고, 2,6-DNT는 간암의 기폭제일 뿐 아니라 촉진제이기도 한 완전한 간 발암제로서 Tg-DNT로 인한 간암의 주된 원인으로 평가되었다.

수컷 쥐에게 세 가지의 DNT를 하루에 각각 27(2,4-DNT), 7 혹은 14(2,6-DNT), 그리고 35mg/kg(Tg-DNT)용량으로 1년간 경구투여하면서 발암성을 평가하였다. 2,5-DNT를 투여한 경우에는 14 및 7mg/kg 용량에서 각각 100 및 85%에서 간세포암종이 발생하였는데 반해서 2,4-DNT투여군에서는 간암이 발생되지 않았고 Tg-DNT 투여군에서의 발생률은 47%였다. 2,6-DNT 투여군에서는 암이 폐로 전이되었다. 결론적으로 2,6-DNT는 강력하고도 완전한 간 발암제였지만 2,4-DNT는 간에 대한 발암성이 없었다.

Tg-DNT를 하루에 35mg/kg 용량으로 55주간 경구 투여한 결과 암수의 쥐에서 각각 55 및 100%에서 간세포암이 발생하였으며 일부에서는 25주 만에 간암이 발생하였다. 또한 하루에 35mg/kg 용량의 Tg-DNT를 104주 동안 투여한 수컷 쥐에게 경구 투여한 결과 간세포암종의 발생빈도가 대조군에서는 61마리 중 1마리였음에 비해 70마리 중 9마리로 높게 발생하였다. 3.5mg/kg 용량으로 경구 투여한 암수의 쥐에서 젖샘 섬유샘종과 피하 섬유종도 발견되었다. 하루에 14mg/kg 용량으로 104주 동안 경구 투여한 경우, 수컷에서는 췌관암종과 부갑상선 샘종(parathyroid adenoma)을, 그리고 암컷에서는 간세포암종과 간췌관암종을 유발하였다.

쥐에게 2,6-DNT를 투여하기 전에 상업적 polychlorinated biphenyls(PCBs)인 Aroclor 1254, 혹은 coal tar creosote로 전처리하면

2,6-DNT에 의한 유전독성을 증가시켜 간조직에서의 DNA부가체(adduct), 요중 돌연변이원 물질의 배설이 증가하였다.

세계보건기구 산하 국제암연구소(IARC)에서는 DNT의 발암성과 관련하여 다음과 같이 고찰하였다.

2,4-DNT는 생쥐에게 고농도로 노출시킨 한 연구에서 수컷에서 콩팥세뇨관 암종이 발생하였다. 두 개의 쥐 실험에서는 피부계통암이 증가하였다. 두 연구에서 간세포암이 암수의 쥐에서 증가하였으면 암컷 쥐에서 젖샘 섬유종이 증가하였다. 2,6-DNT를 수컷쥐에게 경구투여한 두 개의 적절하게 이루어진 연구에서 간세포암과 신생물결절이 증가하였다. 3,5-DNT의 발암성에 대해 이루어진 연구는 없었으며 Tg-DNT를 쥐에게 경구투여한 두 개의 연구에서 모두 수컷에서의 간세포암과 신생물결절의 증가를 보고하였고, 하나에서는 암컷에서도 증가하였다. 이에 따라 실험동물에서 발암성에 대한 2,4- 및 2,6-DNT는 충분한 근거가 있으며 3,5-DNT는 근거가 부적절하다고 평가하였다.

사. 장기별 독성

(1) 간장

쥐에게 2,4-, 혹은 2,6-DNT를 투여한 후에 두 이성체의 세포독성에 관하여 관찰하였다. 2,6-DNT는 광범위한 중심소염성 출혈성 괴사를 유발하여 간에 대한 세포독성이 더 컸다.

(2) 면역 및 림프구영향

2,4- 혹은 2,6-DNT에 노출된 쥐, 개 등에서 혈청 IgE 농도나, 알레르기 혹은 과민반응(hypersensitivity reaction)과 관련된 항체에 영향을 미치지 않았다. 2,6-DNT에 피부로 노출된 기니픽에서 경미한 감작이 관찰되었지만 2,4-DNT에 대해서는 관찰되지 않았다. 따라서 사람의 경우 2,4-DNT에 대한 잠재적인 감작반응은 낮을 것으로 예상되나 2,6-DNT에 대해서는 발생될 수도 있을 것으로 예측된다. DNT의 림프구영향에 대해서 2,6-DNT에 노출된 쥐, 생쥐 및 개에서 보고되었고, Tg-DNT에 노출된 쥐에서도 보고되었다. Tg-DNT를 경구 투여받은 Fischer-344 쥐에서 비장의 변색, 비대, 빛 표면의 불규칙 같은 형태적 변화가 있었고 개에서는 가슴샘(thymus)의 퇴행변화도 있었다.

(3) 신경독성

DNT에 노출된 사람에서는 신경독성 증상이 발견되지 않았지만, 동

물실험상 신경계는 DNT의 주요 표적장기중의 하나이다. 임상증상은 개의 경우에 가장 두드러지게 나타났고, 반면에 쥐와 생쥐에서는 증상이 심하지 않았다. 2,4-DNT를 먹인 개에서 초기에 나타난 증상은 협조운동장애와 경직(stiffness)으로서 특히 뒷다리에서 심하여 걸음걸이에 이상이 있었다. 심한 경우에는 뒷다리에 마비가 발생되어 앞다리로 진행되었으며 이어서 그 범위가 목까지 침범되었다. 중추신경계의 병소로는 공포형성(vacuolization), 비후 및 국소적 신경아교증이 소뇌에 발생되었고 소뇌와 뇌간의 일부에서 혈관주위 출혈이 발견되었다. 생쥐에서는 우울, 과도흥분(hyperexcitability) 증상이, 쥐에서는 2,4-DNT 투여시에는 증상이 없었고 2,6-DNT 투여시에는 협조운동장애와 걸음걸이 이상이 있었다.

3. 인체 영향

가. 인체내 작용기전

(1) 흡수

가) 흡입노출

호흡기를 경유한 2,4- 혹은 2,6-DNT의 흡수를 평가한 동물실험 혹은 역학조사결과는 없다. 그러나 DNT제조공장 근로자들을 대상으로 요중 대사산물을 분석한 결과에서 하역작업이나 조작작업을 하는 동안 상당량의 DNT가 흡수되는 것이 밝혀졌고 아마도 피부나 소화기관을 경유할 것으로 암시하였다.

나) 경구노출

벤젠핵을 방사선동위원소 [^{14}C]로 표지한 2,4- 혹은 2,6-DNT를 쥐에게 먹인 결과 소장의 상부 1/4부위에서 빠르게 방사능이 사라지는 것이 관찰되어 완전하게 빨리 흡수됨이 확인 되었다.

다) 피부노출

Tg-DNT에 직업적으로 노출된 두 연구결과에 따르면 DNT제조공장에서 하역작업 혹은 조작작업자에서 흡입노출된 공기중 Tg-DNT 농도에 비해 2,4- 및 2,6-DNT의 요중대사산물의 배설농도가 높았던 것으로 보아 피부가 DNT이성체들의 흡수경로에 상당히 중요할 것으로 암시되었다.

(2) 분포

가) 흡입노출

사람이나 실험동물에서 2,4- 혹은 2,6-DNT에 흡입노출시의 분포에 대한 연구는 없다.

나) 경구노출

방사선동위원소 ^{14}C 로 표지된 2,4-DNT를 암수의 쥐에게 10, 35, 및 100mg/kg 농도로 경구투여한 후 2,4-DNT와 그 대사산물의 조직분포에 대하여 연구하였다. 혈장, 적혈구, 간, 및 콩팥에서의 방사능 강도는 투여용량에 비례하여 증가하였다. 간과 콩팥에서의 농도는 혈장이나 적혈구에서 보다 5-10배 높았고 다른 장기에서의 농도는 혈장보다 낮았다. 암컷 쥐의 간에서의 방사능은 수컷의 반 정도였고 수컷 콩팥에서 2,4-DNT 농도는 4-8시간에 최고치에 달하였고 암컷은 그보다 1시간 늦었다.

^{14}C 로 표지된 2,4- 혹은 2,6-DNT를 10 혹은 35mg/kg 용량으로 수컷 쥐에게 경구투여한 후 간에서의 방사능 강도의 증가가 DNT투여후 1-2시간과 8-12시간 등 두 단계의 최고점을 보임을 보고하였다. 두 번째의 최고점은 장간순환(enterohepatic cycling)의 결과로 여겼으며 그 이후에는 16일 동안 방사능이 점점 감소하였다.

^3H 로 표지된 2,6-DNT를 생쥐에게 투여한 결과 투여 8시간 후에 혈액, 간, 콩팥, 폐, 소장 및 대장에서 비슷하게 분포하였고 뇌, 심장 및 비장에서의 농도는 낮았다.

다) 피부노출

사람이나 동물에서 2,4- 혹은 2,6-DNT에 피부노출된 후 그의 조직분포에 대한 연구결과는 없다.

(3) 대사

사람에서 DNT의 대사에 대한 연구는 Tg-DNT에 노출된 근로자의 요중 대사산물 분석으로 이루어졌다. 근로자들의 DNT에 대한 노출경로는 다양하였다. 분석된 대사산물의 양을 흡입노출로 인한 것만으로는 볼 수는 없었기 때문에 피부노출과 경구노출도 중요하게 여겨졌다. Tg-DNT에 노출된 근로자의 소변으로 배설되는 주된 대사산물은 2,4-dinitrobenzoic acid임을 발견하였다. DNT에 노출된 근로자간의 요중 대사산물 배설농도의 변이 폭이 컸다. 그러나 DNT에 노출된 남녀 각각 20 및 8명의 작업종료후의 2,4-dinitrobenzoic acid의 농도에서 남

녀간 차이는 없었다. 적은 양의 요중 대사산물로서 2-amino-4-nitro-, 4-amino-2-nitro-, 및 2-amino-6-nitro-benzoic acid와 4-(Nacetyl)amino-2-nitrobenzoic acid도 있었고 미량의 DNT도 검출하였다. 대사산물의 배설량이나 각 대사산물이 차지하는 비율은 알려지지 않았고 dinitrobenzyl alcohol은 검출되지 않았다.

Tg-DNT 생산공장에서 직업적으로 Tg-DNT에 노출된 14명의 남자들의 소변에서 검출된 기본 대사산물은 2,4- 및 2,6-dinitrobenzoic acid와 2-amino-4-nitrobenzoic acid였다. 3명의 여자들의 경우에는 이상의 세 대사산물에 2,4- 및 2,6-dinitrobenzyl alcohol glucuronides가 함께 검출되었다. 요중으로 배설되는 대사산물인 dinitrobenzoic acids, 2-amino-4-nitrobenzoic acid, 및 dinitrobenzyl glucuronides 각각의 구성비율은 남자의 경우 전체 DNT대사산물의 52.5, 37.2 및 9.5%이었고 여자의 경우는 각각 28.8, 37.6 및 33.3%이었다. 2,4- 및 2,6-DNT 대사산물의 비율은 Tg-DNT에서의 구성비와 비슷하였다. 남여 모두 전체 요중 대사산물의 1%이하의 비율로 2-(N-acetyl)amino-4nitrobenzoic acid가 배설되었다.

쥐를 이용한 실험을 통하여 2,4-DNT와 2,6-DNT의 대사의 복잡한 과정이 밝혀졌다. 대사는 간과 장의 미생물에 의해서 일어난다. DNT를 경구투여한 후 산화 및 환원과정을 거친 대사산물이 소변을 통하여 배설되었다. 2,4- 및 2,6-DNT의 주된 요중 대사산물은 각각의 이성체에 해당되는 dinitrobenzyl alcohol glucuronide, dinitrobenzoic acid, 및 aminonitrobenzoic acid였다. 4-(N-acetyl)amino-2nitrobenzoic acid가 2,4-DNT의 부가적인 요중 대사산물로 배설되었다.

동물실험상 간에서 cytochrome P450에 의한 산화성 대사가 주를 이루어서 dinitrobenzyl alcohol을 형성하였고 이는 glucuronide 포합체를 형성하거나 dinitrobenzoic acid로 더 산화되었다. dinitrobenzyl alcohol glucuronide는 부분적으로 담즙으로 배설되어 장의 미생물에 의해 대사되며 장간순환된다. 이런 식으로 처음 간에서 대사된 DNT의 대사산물은 담즙으로 배설되었다가 재흡수되고 다시 간으로 가는 순환을 거치면서 대사산물은 활성화되어 고분자에 결합된다.

2,4- 및 2,6-DNT를 수컷 쥐에게 투여한 후 2,4- 및 2,6-dinitrobenzyl glucuronide가 담즙에서 직접 검출되었는데 그 양은 투여된 용량의 각각 35, 및 51%였다. 2-amino-4-nitrotoluene, 4-amino-2-nitrotoluene, 2,4-diaminotoluene, 및 4-acetyl-amino-2-nitrobenzoic acid 등 4개의 다른 대사산물들이 투여용량의 0.02-0.12%비율로 배설되었다. 여기에 부가하여 2,4-DNT를 투여한 쥐에서는 2,4-dinitrobenzyl alcohol,

2,4-dinitrobenzaldehyde 및 2,4-dinitrobenzoic acid가; 그리고 2,6-DNT를 투여한 쥐에서는 2,6-dinitrobenzyl alcohol, 2-amino-6-nitrotoluene, 및 2,6-dinitrobenzaldehyde가 각각 담즙에서 검출되었다.

쥐와 생쥐의 장의 미생물과 미생물이 없는(germ-free) 쥐에 의한 2,4-DNT의 대사에 관한 연구결과, 장의 미생물이 DNT의 환원성 대사에 관여하고 있음이 밝혀졌다. 장의 미생물은 2,4- 및 2,6-dinitrobenzyl alcohol glucuronide를 각각의 이성체에 해당되는 aminonitrotoluene으로 가수분해 및 환원시켰는데 이때 아마도 nitroso유도체(derivative)와 hydroxylamino유도체를 경유할 것으로 제시되었다. 이렇게 탈포합(deconjugate)된 대사산물은 재흡수되고 장간순환을 거쳐 간으로 반송된다. 간에서는 새로 형성된 아민기가 cytochrome P450에 의해 N-hydroxylate되고 황산염과 포합한다. 이 황산포합체는 불안정하기 때문에 분해되어 carbonium 혹은 nitrenium이온을 형성할 수 있는데 이것들은 간의 고분자물질과 결합할 수 있으며 결국 돌연변이를 유도하고 간의 종양을 형성할 수 있다. 따라서 설패화(sulfation)는 2,6-DNT에 의한 간 발암작용의 첫 단계에 관여하는 것일 수도 있다. 장의 미생물에 의한 대사는 간의 고분자와 공유결합하는 대사산물의 생산에 근본적 요소로 나타났다.

장에서의 2,6-DNT의 생전환을 연구하고자 수컷 쥐의 장 내용물에서 준비한 부유미생물을 이용하여 생체외(*in vitro*)실험을 실시하였다. 2,6-DNT를 부유미생물과 배양하여 형성된 대사산물은 2-nitroso-, 2-hydroxyl amino-, 및 2-amino-6-nitrotoluene과 2,6-diaminotoluene이었다. 2,6-diaminotoluene을 배양할 때 검출되는 대사산물이 없었고 2,6-diaminotoluene의 회수율이 약 95%이었기 때문에 2,6-DNT의 최종 대사산물로 나타났다. 2,4-DNT를 가지고 같은 실험을 하였을 경우에는 nitrosonitrotoluene, hydroxyl aminonitrotoluene, aminonitrotoluene, 및 diaminotoluene등 기존의 알려진 대사산물 외에 2,2'-dimethyl-5,5'-dinitroazoxybenzene과 4,4'-dimethyl-3,3'-dinitroazoxybenzene 등 두 개의 nitroazoxy화합물이 검출되었는데 nitroazoxy화합물은 효소의 작용없이 생산되는 물질로 보고있다.

쥐의 장 미생물과 함께 potassium 2,4-dinitrobenzyl glucuronide 혹은 potassium 2,6-dinitrobenzyl glucuronide을 혐기성으로 배양하여 형성되는 대사산물을 관찰하였다. 2,4-dinitrobenzyl glucuronide에 의해 형성되는 대사산물은 2,4-dinitrobenzyl alcohol, 4-amino-2-nitrobenzyl alcohol, 및 2-amino-4-nitrobenzyl alcohol 등이었다. potassium 2,6-dinitrobenzyl glucuronide와 배양하였을 때에는 2,6-dinitrobenzyl alcohol과

2-amino-6-nitrobenzyl alcohol이 검출되었다. 따라서 장에서의 대사에는 glucuronide의 탈포합과 질소화합물의 환원반응이 포함된다.

2,4-DNT대사에 쥐에서는 암수의 성차가 있음이 관찰되었다. 즉, 수컷에서는 암컷에 비해서 투여된 많은 부분이 담즙으로 배설되었다. 이에 반해 암컷에서는 상대적으로 투여된 용량중 많은 비율이 dinitrobenzyl alcohol glucuronide의 형태로 소변을 통해서 배설되었다. 암컷 쥐에서 glucuronide 포합체의 담즙 및 요중 배설의 양적차이는 쥐에서 2,4-DNT에 의한 간 발암효과의 암컷과 수컷간의 감수성차이의 원인일 수도 있다. 즉, 소변을 통한 배설비중이 크다는 것은 장의 미생물이 glucuronide를 발암성 대사산물로 대사시킬 수 있는 양을 감소시킬 수도 있음을 의미하는 것이다.

쥐, 토끼, 개, 및 원숭이를 이용한 2,4-DNT의 대사에 대한 연구에서 2,4-dinitrobenzyl alcohol과 2,4-aminonitro-benzyl alcohols의 glucuronide 포합체가 각각 투여용량의 20-33%와 8-19%를 차지하였다. 네가지의 실험 동물에서 모두 적은 양의 aminonitrotoluene, 2,4-diaminotoluene, 2,4-aminobenzyl alcohol, 및 2,4-dinitrobenzoic acid도 동정되었다. 이 실험에서 위의 네 동물 외에 함께 포함된 생쥐에서는 2,4-dinitrobenzyl alcohol과 2,4-aminonitrobenzyl alcohol이 각각 투여된 용량의 3%씩 모두 glucuronide 포합체로 소변으로 배설되었다.

수컷 쥐에게 2,4- 혹은 2,6-DNT를 경구투여한 결과 투여된 용량의 11-17%가 각각의 이성체에 해당되는 dinitrobenzyl glucuronide포합체로 소변으로 배설됨을 발견하였다. 2,4-DNT를 투여한 경우에 검출된 그 밖의 대사산물은 2-amino-4-nitrobenzoic acid(0.71%), 4-amino-2-nitrobenzoic acid, 4-acetylamino-2-nitrobenzoic acid, 4-amino-2-nitrotoluene, 2,4-dinitrobenzyl alcohol, 2,4-dinitrobenzoic acid, 그리고 4-acetylamino-2-aminobenzoic acid 등이었고, 2,6-DNT를 투여한 경우에는 2,6-dinitrobenzoic acid, 2-amino-6-nitrotoluene, 및 2,6-dinitrobenzyl alcohol 등이 소량으로 배설되었다.

직업적으로 DNT에 노출된 사람에서 소변으로 배설되는 DNT의 대사산물과 그의 포합체는 쥐실험에서 DNT를 경구투여했을 경우와 질적으로 같지만 사람에서는 소변에서 검출되는 질소환원된(nitro-reduced) 대사산물의 비율은 산화된 형태의 대사산물에 비해 상대적으로 적었다. 이러한 차이는 동물실험에서는 경구투여한데 비해 사람에서는 흡입 및 피부흡수도 있다는 노출경로보다는 종의 차이에 더 기인될 수도 있다. 그것은 마치 쥐실험상 암컷에서 수컷에 비해 소변으로 배출시키는 dinitrobenzyl alcohol glucuronides의 비율이 높다는 점과 유사하다.

(4) 배설

가) 흡입노출

산업장에서 직업적으로 DNT에 노출될 때에는 흡입노출 외에도 경구 및 피부를 통해서도 동시에 노출된다. 산업장에서 Tg-DNT에 노출된 근로자에서 소변을 통한 DNT의 배설에 대해 연구가 몇 개 있다.

소변중 2,4-dinitrobenzoic acid의 배설농도는 작업종료시에 가장 높았다. 2,4-dinitrobenzoic acid의 요중 배설 반감기는 2-5시간으로 계산되었는데 이러한 추정치는 DNT노출 중단 3일 후에도 소변중에서 2,4-dinitrobenzoic acid가 검출되는 것으로 보아 두단계로 이루어지는 배설(biphasic elimination)중의 첫 단계를 반영하는 것으로 여겨졌다.

DNT에 직업적으로 노출된 사람을 대상으로, 작업자의 72시간 소변을 분석한 결과 2,4- 및 2,6-DNT와, 그 각각의 이성체에 해당되는 dinitrobenzoic acid와 dinitrobenzyl glucuronide, 그리고 2-amino-4-nitrobenzoic acid와 2-(N-acetyl)amino-4-nitrobenzoic acid 등이 소변중 대사산물로 배설되었다. 이러한 대사산물은 작업종료 시점가까이에서 최고점을 나타냈지만 다음날 작업 전의 농도는 매우 낮거나 검출되지 않았다. DNT대사산물의 요중배설 반감기는 0.8-4.5시간이었다. 2,4-dinitrobenzoic acid와 2,4-dinitrobenzyl alcohol glucuronide의 반감기는 짧은 경향이 있었다.

나) 경구노출

사람에서 2,4- 혹은 2,6-DNT에 경구노출된 후 배설에 관한 연구보고는 없다.

쥐, 토끼, 개, 원숭이 등에게 방사선동위원소로 표지된 DNT를 경구투여한 결과 55-90%가 24시간 내에 소변으로 배설되었다. 생쥐에서는 방사선동위원소 ^3H 로 표지된 2,6-DNT가 8시간에 50%가 소변으로 배설되었고, 반면에 ^{14}C 로 표지된 2,4-DNT를 먹인 생쥐에서는 대부분이 대변으로 배설되었고 소변으로는 10%만 배설되었다. 위의 두 연구결과에서 나타난 배설경로의 차이는 부분적으로나마 실험대상 생쥐의 종의 차이로 보고있다.

^{14}C -2,4- 혹은 ^{14}C -2,6-DNT를 경구투여받은 암수의 쥐에서 경구투여 72시간 내에 방사능의 55-90%는 소변으로, 15-30%는 대변으로 배설되었다. 이성체별로 볼 때 2,4-DNT의 경우에는 암컷은 수컷에 비해 투여된 용량의 큰 부분을 2,4-dinitrobenzyl alcohol glucuronide로 소변을 통해 배설하였지만 2,6-DNT의 경우에는 성차이가 없었다.

담관캐놀(bile duct-cannulated)을 연결한 쥐에게 35, 63, 및 100

mg/kg 용량(암컷은 35mg/kg만)의 ^{14}C -2,4-DNT를 경구투여한 후, 수컷에서는 투여된 용량중 25%의 방사능이 36시간동안 담관으로 배설된 반면 암컷에서는 18%를 담관으로 배설하였다. 세 가지의 농도를 투여한 수컷에서 담즙으로 배설되는 방사능은 투여용량에 비례하였다. 방사능의 담즙배설은 12(암컷) 내지 24(수컷)시간에 종료되었는데 평균 반감기는 3.3-5.3시간이었다. 소변중으로 배설되는 양도 많았는데 담즙을 채집하지 않은 경우에는 소변으로 배설되는 방사능의 양이 60-90%에 달하였지만 담즙을 채집한 경우에는 그 양이 20-60%이었다. 이러한 소견은 담즙으로 분비되는 대사산물은 장간순환을 거쳐 장으로부터 간으로 흡수되는 것을 의미하는 것이었다. 담즙을 채집하는 것에 관계없이 암컷은 수컷보다 소변으로 배설하는 방사능양이 많았다. ^{14}C -2,4-DNT 투여 36시간 후에는 투여된 방사능의 0.02-0.05%만이 간에서 검출되었으며, 이중 20-60%는 공유결합되어 있었다.

다) 피부노출

사람에서 DNT에 피부노출된 경우의 동역학적 자료는 없다. Tg-DNT에 직업적으로 노출된 경우에는 피부흡수도 있을 것으로 보이며 이에 관한 내용은 이미 흡입노출에서 다룬 것과 같다.

동물실험상 2,4- 혹은 2,6-DNT에 피부를 통해서 노출된 경우의 배설에 관한 자료는 없다.

(5) 인체영향의 중독동역학적 기전

2,4- 혹은 2,6-DNT의 흡수기전에 대한 자료는 없다. DNT의 흡입노출은 DNT제조공장에서 직업적으로 노출된 근로자의 요중 대사산물에 근거한 것이다. 거의 2,4- 혹은 2,6-DNT를 경구투여한 쥐, 토끼, 개, 및 원숭이 등을 이용한 실험결과 DNT는 흡수되었다. 1회 노출시킨 후 일부만 축적된다. 쥐에게 경구적으로 반복투여하면 2,4-DNT와 그 대사산물은 간, 콩팥, 뇌, 폐 및 골격근에 분포하였다. 산업장에서 흡입 혹은 피부를 통해 직업적으로 노출된 사람이나 혹은 경구투여된 실험동물에서 일차적으로 소변을 통해서 배설되는 대사산물은 2,4-dinitrobenzyl alcohol과 그의 glucuronide 포합체이다. 사람에서는 이외에도 2-amino-4-nitrobenzyl alcohol이 소변으로 배설되며 2,4-dinitrobenzoic acid도 하나의 주요 대사산물이다. 2-nitroso-4-nitrotoluene과 2-amino-4-nitrotoluene는 사람에서 발견되는 2,4-DNT의 대사산물로서 생체 외에서 변이원성이 있어서 두 중간 대사산물은 간에 있는 DNA나 RNA같은 고분자물질과 공유결합하는 것으로 제시되었다.

(6) 인체중독 기전

가) 독성에 대한 대사의 영향

DNT가 갖는 독성의 일차적인 기전에는 활성화 중간대사산물을 형성하는 생물학적 활성화(bioactivation)가 관여된다. 2,4- 혹은 2,6-DNT의 생전환에 대한 자세한 내용은 대사에 제시되어 있다. 간단히 설명하면, DNT의 대사는 간에서 시작되는데 cytochrome P450에 의하여 산화되고 글루쿠론산과 포합과정을 거쳐 형성된 주요 대사산물인 dinitrobenzyl alcohol glucuronide는 담즙이나 소변으로 배설된다. 담즙으로 배설된 dinitrobenzyl alcohol glucuronide는 장의 미생물에 의해 생전환과정을 거침으로서 포합체는 가수분해되고 이어서 nitroreductase에 의해 환원되어 각각의 이성체에 해당되는 aminonitrobenzyl alcohol이 되는 데 이때 nitroso derivatives나 hydroxylamino derivatives가 관여될 것으로 보고 있다. 탈포합된 대사산물은 장에서 장간순환을 통해 재흡수되고 간으로 반송된다. 간에서는 새로 형성된 아민기가 cytochrome P450에 의해 N-hydroxylate되고 황산염과 포합한다. 황산염은 불안정하여 분해되서 간의 고분자물질과 결합할 수 있는 carbonium 혹은 nitrenium 이온을 형성할 수 있는데 이것이 결국 돌연변이를 유도하고 간의 종양을 형성할 수 있다. 따라서 설파화(sulfation)은 2,6-DNT에 의한 간 발암작용의 첫 단계에 관여하는 것일 수도 있다.

나) 표적 장기독성

DNT가 혈액에 미치는 영향은 방향성 아민과 대부분의 유기 및 무기 질산염에 의해서도 발생된다. 이상의 화합물이나 그의 대사산물은 헤모글로빈의 +2가철(Fe^{+2})을 +3가철(Fe^{+3})로 산화시켜 메트헤모글로빈을 형성한다. 인체는 어느 정도의 범위 내에서는 메트헤모글로빈혈증을 보정할 수 있지만 그 범위를 초과하면 저산소증과 같은 여러 가지의 이차적인 영향이 나타난다. 메트헤모글로빈의 출현은 헤모글로빈의 분해(degradation)물의 무리를 형성하여 생긴 소위 Heinz body를 생산한다. Heinz body는 헤모글로빈 일부가 파괴된 것을 의미하는 혈액독성의 민감한 지표이다. 고농도의 메트헤모글로빈은 빈혈을 유발한다. 인체는 적혈구의 파괴에 대해 새로운 적혈구를 생산하는 보상작용이 일어나는데 결국, 그물적혈구라는 많은 양의 미성숙적혈구가 혈액에 존재하게 된다. 독성을 유발할 정도로 용량이 높지 않으면 보상기전은 충분하다. 따라서, DNT에 노출된 사람에서는 혈액 속에 그물적혈구 증식증과 함께 정상적인 적혈구수를 갖춘 '보상적 빈혈'이 있을 수 있다. 적혈구이 생산이 용혈을 따라가지 못하면 빈혈이 발생

될 수 있다.

다) 발암성

간암의 기폭-촉진(initiation-promotion)에 대한 실험에서 Tg-DNT는 암 촉진과 암 기폭활성을 모두 갖춘 것이 발견되었다. 2,6-DNT는 완전하게 간 발암성이 있었고 Tg-DNT에 의한 발암성에 일차적인 원인으로 작용한다. ³²P-postlabeling기술을 이용하여 2,6-DNT를 B6C3F 생쥐와 Fischer 344 쥐에게 위관으로 하루에 50mg/kg씩 3일간 투여한 결과 간에서 DNA부가체(adduct)를 검출되었다. 2,6-DNT 대사산물중의 하나인 2,6-dinitrobenzaldehyde는 S9 혼합물에 의한 대사성 활성화가 없는 상태하에서 *Salmonella typhimurium* TA98종과 TA100 시스템에서 직접적으로 작용하는 변이원성이 있음이 밝혀졌다. 2,4- 및 2,6-DNT의 대사산물인 4-amino-2-nitrobenzyl alcohol, 2-amino 4 nitrobenzyl alcohol, 및 2-amino-6-nitrobenzyl alcohol도 대사성 활성화가 주어지면 변이원성을 갖는 대사산물이다. 2,6-DNT에 노출된 수컷 쥐에서의 유전독성과 관련하여 생물학적 활성화 기전이 관계되었다. 즉, 수컷 쥐에서 2,6-DNT의 활성화된 대사산물은 담즙으로 배설된 2,6-dinitrobenzyl alcohol glucuronide 포합체가 장에서 대사되어 형성된 aminonitrobenzyl alcohol의 hydroxylamino sulfate라고 밝혔다. 황산염 포합체는 불안정하며 여기서 나온 carbonium이나 nitrenium 이온은 DNA와 결합한다.

(7) 동물영향의 외삽(extrapolation)

2,4- 및 2,6-DNT에 의한 혈액 및 신경학적 영향에 대한 사람과 동물에서의 독성효과가 서로 관련이 있다고 보고되었다. 그러나 2,4- 및 2,6-DNT에 의한 생식기, 간, 콩팥 및 암 등에 미치는 영향은 동물에 대한 자료는 있으나, 이러한 영향이 사람에서도 있는지를 확인하기에는 자료가 불충분하다. 변이원성을 유발하는 두개의 2,4-DNT 대사산물이 사람, 생쥐, 및 쥐에서 발견되었다. 실험동물중에서 2,4- 및 2,6-DNT의 독성에 대해 민감성이 가장 높은 것은 개이고 그다음은 쥐, 생쥐의 순이었다. 그러나 DNT투여시 개에게는 캡슐로 먹였고 쥐와 생쥐에게는 먹이에 DNT에 섞어서 먹인 차이가 있다.

실험동물에서 얻은 독성에 대한 자료를 사람이 2,4- 및 2,6-DNT에 노출되었을 경우의 위험성을 예측하는 외삽은 사람과 동물에서의 대사와 알려진 독성영향 등의 질적 유사성을 고려할 때 합리적이다.

나. 단기노출시 인체 유해성

DNT노출에 의한 급성적인 독성은 DNT에 의해 형성되는 메트헤모글로빈이 적혈구의 산소운반 능력이 저하시키는 것에 기인된다. DNT 때문에 발생하는 메트헤모글로빈혈증은 두통, 불한, 현기증, 졸리움, 의식상실을 동반하는 청색증을 유발하며 심한 경우 사망에까지 이를 수 있다.

다. 장기노출시 인체 유해성

2,4- 혹은 2,6-DNT에 인체가 노출되었을 때의 건강영향에 대한 대부분의 자료는 산업장에서 직업적으로 노출된 근로자들에서 나온 것이다. 대부분이 탄약 등 군수품 공장 근로자에 대한 자료이며 용량-반응 관계가 포함된 자료는 극히 제한적이다. 따라서 직업적 노출의 다양성이라는 특성상 DNT의 건강영향에 대한 신뢰성이 높은 자료는 제시하기는 어렵다. 사람이 2,4- 혹은 2,6-DNT에 노출되는 경로는 호흡기, 피부, 및 부주의로 인한 경구 섭취 등 다양하다. 이러한 직업적인 DNT의 노출은 청색증, 현기증, 두통, 금속맛, 호흡곤란, 허약, 피로, 식욕부진, 구역 및 구토 등의 증세를 일으킨다. 그 외에 사지의 통증 혹은 감각이상, 복부 불편감, 떨림, 마비, 흉통 등의 증상도 보고된 바 있다.

DNT의 일차적인 표적장기는 조혈기관(창백, 청색증, 빈혈 및 백혈구 증가), 심장혈관계(허혈성 심장질환), 신경계(근육의 허약, 두통, 현기증, 구역, 불명, 사지의 저린 통증)이다. 정자수 감소, 정자형태 변화, 및 무정자증 등의 남성 생식기능영향은 확실하지 않지만 부정적이다.

라. 인체 표적장기독성

(1) 심장

미국 Illinois주에 있는 두개의 군수품업체에서 2,4-DNT나 Tg-DNT에 직업적으로 노출되었던 남자근로자 457명(156명과 301명)에 대한 후향적 코호트 사망률연구에서 허혈성 심장질환의 표준화사망비(standardized mortality ratio; SMR)가 131과 143(95%신뢰구간: 각각 65-234, 107-187)으로 두 공장 모두에서 증가되었다. 두 공장 전체 근로자에서 울혈성 심장질환, 심장정지, 동맥경화증 등을 포함한 기타 심장질환의 SMR도 143(95%신뢰구간: 112-179)로 유의하게 높았다. 교란인자인 흡연을 표준화하지 않았지만 대상자에서 폐암이 높지 않아 위험인자는 아니었을 것으로 고려하였고 심장질환사망과 DNT노출강도와 의 사이에 관련성이 있었다. DNT노출에 따른 심장질환의 잠복기는 15

년으로 제시되었고 암사망 증가는 없었다. 이상의 자료는 코호트의 크기가 작다는 약점이 있다.

Virginia주에 있는 군수품공장에서 1949년부터 DNT에 노출되고 있던 4,989명의 남자근로자들을 대상으로 심장혈관계 질환으로 인한 사망자료를 5,136명의 비노출자 대조군도 포함하여 전체 미국인의 사망자료를 표준으로 선택하여 분석하였다. 노출자료는 없었고 5개월 이상 근무하면서 하루라도 DNT에 노출된 사람을 대상으로 포함하였다. 심장혈관계 외의 질환으로 인한 사망을 분석한 결과 정신 및 성격장애와 폭력으로 인한 사망(>1.00 , $P<0.05$)외에는 암, 조혈기 장애, 소화기 및 비뇨생식기 등의 질환으로 인한 사망에서 유의한 차이가 있는 질환은 없었다. 허혈성 심장질환으로 인한 사망은 예측치에 근접하였고, 뇌혈관계질환으로 인한 사망은 예측치보다 약간 작았지만 유의하지는 않았다. 결론적으로 DNT는 심장 및 뇌혈관계질환으로 인한 사망에 영향을 미치지 않는 것으로 평가되었다.

(2) 위장관

DNT에 직업적인 노출은 메트헤모글로빈에 의한 이차적인 특성으로서 식욕부진, 구역, 및 구토를 호소함이 보고되었다. 장기적인 노출자에서는 황달도 보고되었다.

최근 중국에서 trinitrotoluene(TNT)제조에 종사하는 99명의 근로자를 대상으로 헤모글로빈 부가체(adduct)연구의 일환으로 건강조사를 실시하였다. 대상자들에게 설문지를 가지고 면담을 실시하였다. 면담내용에는 일반적인 상태, 노출력, 음주 및 흡연습관, 과거 및 현병력이 포함되었으며, 이학적점사와 간기능점사, 심장 및 신경계, 및 여러 가지의 임상점사도 병행하였다. 대상자들은 대조군에 비해 구역증상 호소율이 98명중 23.5%로서 대조군의 0%에 비해 매우 유의하게 높았을 뿐 아니라 교란인자를 제어한 로지스틱 분석결과 구역증상은 불면증, 및 현기증과 함께 용량-반응관계가 있었음을 주장하였다.

(3) 조혈기관

메트헤모글로빈혈증은 처음으로 보고된 DNT의 독성이며 메트헤모글로빈의 농도가 15mg/L이상이면 청색증이 발생된다. 이러한 영향에 근거를 두고 DNT에 대한 산업보건 지침서에는 DNT에 노출된 산업장 근로자에 대하여 매년 조혈기관과 간기능점사와 일상적으로 요중 DNT 혹은 dinitrobenzoic acid를 측정할 것을 권고하고 있다. 습관적인 음주는 DNT에 의해 유도되는 청색증에 대한 민감도를 증가시켜 DNT와

상승적으로 작용한다.

(4) 신장

TDA를 생산하는 화학공장에서 Tg-TNT에 노출된 52명의 남자 근로자에서 BUN이나 크레아티닌 같은 콩팥관련 검사항목의 수치나 생화학적 검사치의 이상소견은 없었다. 대상자들의 평균 DNT노출농도는 0.207(범위: 0.026-0.890)mg/m³이었다. 이 연구는 노출인구가 작았다는 점과 노출 직업력이 없다는 제한점이 있었다.

1984-1997년사이에 구 동독(German Democratic Republic)의 지하구리광산에서 Tg-DNT를 함유한 폭발물에 고농도로 노출되었던 500명의 근로자에서 6명의 요로암과 14명의 콩팥세포암환자가 발생되었다. 노출기간은 7-37년이었고 잠복기간은 21-46년이었다. 대상자들에서 발견된 요로암과 콩팥세포암의 발생률은 독일 국민의 암등록에 근거한 예측치에 비해 각각 4.5와 14.3배로서 훨씬 높았다. 암환자와 과거에 DNT에 노출되었던 183명의 대표적인 광부들을 대상으로 그들의 직업력에 대한 자세한 면접과정을 통해서 노출정도를 네단계로 나누었다. 그 결과 비록 요로암이 고농도의 폭발물대상자에서 높게 발생되기는 하였지만 14명이 발생한 콩팥세포암의 경우에는 용량-의존관계가 없었을 뿐 아니라 그 회사 고용인에 비해 차이가 없었다. 결과적으로 DNT가 사람에서의 표적장기로서 요로계의 발암가능성을 제시하였다.

구 동독의 구리광산에서 고농도의 DNT에 노출되었던 161명의 광부들을 대상으로 임상적 무증상 콩팥손상에 대해 다시 연구하였다. 근위콩팥뇨세관손상에 대한 생체표지로서 alpha1-microglobulin, glutathione S-transferases alpha (GST alpha) 및 원위 콩팥뇨세관손상에 대한 생체표지인 GST pi 등과 같은 특이 요단백을 분석하였다. 대상자들의 작업형태와 전문적으로 접촉한 DNT노출기간 등을 고려하여 노출강도를 4단계로 나누었다. 요특이 단백의 배설농도는 대상자의 노출강도와 직선적인 용량-의존관계로 증가하였다. 이전에 요로계 암 환자로 보고된 경우의 대부분, 특히 고농도 노출군에서는 병리적인 요단백배설 양상이 뚜렷하였다. 이러한 생체표지(biomarker)의 증가는 DNT에 유도되는 손상이 바로 콩팥요세관(tubule)을 향하고 있다는 징후가 되었다. 소변중 alpha 1-microglobulin, GST alpha, 및 GST pi 등의 배설에 대한 결과는 콩팥뇨세관 손상소견과 일관성이 있게 용량-의존적으로 증가하여 노출조건에 따른 DNT의 콩팥독성에 대한 영향을 나타내었다.

(5) 중추신경계

비록 동물실험상 2,4- 및 2,6-DNT의 주요 표적장기중의 하나가 신경계라는 보고가 있지만, DNT에 노출된 사람에서 신경독성증상이 발견되지는 않았다. 그러나 최근의 보고에 의하면 탄약공장에서 직업적으로 DNT에 노출된 근로자에서 졸리움, 현기증, 두통 외에도 사지의 이상감각(paresthesia), 떨림(tremor), 마비, 및 의식상실 등의 증상호소가 있음이 보고되었다.

(6) 생식기능 영향

최근까지의 보고에 의하면 2,4-DNT의 생식기능에 대한 영향은 불확실하다. DNT를 경구 투여하였을 때 나타난 동물실험상 정자생산과 생식기능에 대한 부작용에 근거하여 직업적으로 2,4- 혹은 2,6-DNT에 노출된 근로들에 대한 생식기능을 평가하는 몇몇 연구가 이루어졌다. 세 개의 연구에서는 직업적 DNT 노출로 인한 정자수자의 변화나 생식기능에 영향을 발견하지 못하였다.

미국의 NIOSH에서 자신의 배우자가 높은 유산율로 고통을 받는다고 믿는 근로자와 노조의 요청과 이에 따른 사회의 관심 때문에 일련의 연구가 이루어졌다. 근로자들은 diaminotoluene(DAT)과 DNT에 노출되었다. 첫 번째 연구에서는 정자를 제공한 9명의 DNT 노출자와 9명의 대조군 및 중간적 노출특성층 12명에 대하여 생식기능과 함께 조혈기관, 간, 콩팥 등에 대해 조사를 하였다. DNT 노출자의 배우자 유산율은 6/18로서 대조군 4/23보다 높았다. 선천성기형은 관련이 없었다. 직업적으로 Tg-DNT에 노출된 근로자 9명의 정자수가 9명의 대조군에 비해 유의하게 적었지만 노출력의 결핍과 적은 노출인구 및 대조군의 정자수가 예외적으로 높다는 점 등 때문에 산업보건연구로서 제한점이 컸다. 이러한 우려 때문에 미국 산업안전보건연구원(NIOSH)에 의해 다른 주에 있는 동일 회사 공장의 근로자들을 대상으로 좀 더 광범위한 재 연구가 이루어졌다. 이 공장은 Kentucky주에 있는 공장과 공장의 가동조건이 유사하였고 노출농도가 제시되지는 않았지만 역시 비슷하였다. 직업적으로 Tg-DNT/DAT에 노출된 근로자 84명을 노출강도와 빈도 등의 조건에 따라 저, 중 고농도로 분류하였다. 노출자들의 비뇨생식기에 대한 이학적 소견, 생식기능에 관한 설문, 고환의 부피, 혈청 난포자극호르몬, 정자의 수와 형태 등에 대한 소견상 119명의 대조군과 비교하였다. Tg-DNT/TDA에 노출된 근로자의 고환부피, 생식기능력, 정자수와 정자의 활동성, 혈청 난포자극호르몬 등에서 유의한 차이가 있는 항목은 없었다. DAT에 노출된 사람도 생식기능이 대조군과 차이가 없었지만 그들의 배우자는 유산율이 대조군에 비해 6.8배가 높았다.

그이후의 추적연구에서도 정자수와 형태, 간과 콩팥기능 검사상 대조군과의 사이에 차이가 없었다.

(7) 유전독성

화학물질에 의한 발암의 기폭은 원래의 화학물질 자체나 혹은 활성화된 친핵성 혹은 친전자성(nucleophilic/electrophilic) 대사산물이 DNA와 같은 고분자물질과 공유결합하는 것으로 시작된다. 헤모글로빈도 친전자 활성화 대사산물의 표적중의 하나이며 따라서 헤모글로빈 부가체는 DNA 같은 친전자성 표적을 침범하는 유해물질에 노출된 사람들에게서 내부노출량(internal exposure)을 반영하는 훌륭한 생물학적 감시도구일 뿐 아니라 친전자성 대사산물이 가지는 특성인 돌연변이 유발성을 반영한다.

중국에서 2,4- 및 2,6-DNT를 포함한 nitrotoluene에 노출된 근로자에 대한 헤모글로빈 부가체에 대해 분석하였다. 2,4-DNT에 노출된 근로자에서 두드러진 헤모글로빈 부가체는 4-amino-2-nitrotoluene이었고 2,4-toluenediamine 부가체도 소량이 검출되었고 일부에서는 미량의 4-acetylamino-2-aminotoluene도 검출되었다. 2,6-DNT의 경우에는 2-amino-6-nitrotoluene 부가체가 가장 많았고, 소량의 2,6-toluenediamine도 검출되었는데 2-acetylamino-6-aminotoluene의 부가체는 발견되지 않았다.

(8) 기타

DNT의 흡입 노출로 인한 중독에 대한 초기의 보고는 심한 청색증, 두통, 가슴두근거림, 흉부압박감, 불면증, 식욕부진, 반사작용 결함, 안구진탕증(nystagmus)이었고, DNT를 정제하는 동안 흡입 및 피부노출로 인한 증상으로서 호흡곤란, 현기증, 졸리움, 및 관절통이었다.

마. 인체발암성

사람에서 DNT노출에 따른 발암성에 대한 자료로는 소화기 혹은 피부 노출에 대한 연구결과는 없고 호흡기를 통한 흡수로 추정되는 일부의 직업적 노출에 대한 결과만 있다.

DNT노출이 간 및 담도계암과의 관련성을 연구하기 위하여 미국의 군수품 공장에서 최소한 5개월 이상의 기간 동안 근무한 4,989명의 남자 코호트에 대한 사망률을 같은 공장에서 DNT에 노출되지 않았던 7,436명의 비 노출자를 내부 대조군으로 정하여 비교 분석하였다. DNT

에 하루라도 노출되었을 것이라고 판단되는 사람을 노출 대상으로 포함하였다. 이 연구의 DNT노출 대상자들에서 간담도계암의 증가가 관찰되었다. 전체 미국 국민과 비교한 간담도암의 표준화 발생률비(standardized rate ratio)는 2.67(95%신뢰구간=0.98-5.83)이었고 내부대조군에 대한 표준화 발생률비는 3.88(95%신뢰구간=1.04-14.41)이었다. 노출기간에 따른 간담도계암 사망률과의 사이에 노출-반응 관계는 발견되지 않았으며 다른 화학물질에 노출 가능성이 있었고 장기간의 DNT노출과 대상자가 적었다는 점이 제한점이 지적되었다. 노출정도가 확인되지 않은 작은 규모의 2,4-DNT와 Tg-DNT에 노출된 코호트를 대상으로 한 연구에서 간, 폐, 담낭, 췌장 등의 암이 증가되지 않았다.

한정된 역학 자료에 의하면 고농도의 DNT에 장기간 노출된 광부에서 요로계의 암유발 가능성을 제기하고 있다. 쥐에서 2,4-DNT에 의해 발생된 간암이 사람에서도 발생할 수 있는지의 여부는 중요한 문제이다. 대부분의 2,4-DNT의 발암성에 관한 자료는 쥐실험에서 얻어진 연구결과이다. 1984-1997년 사이에 구 동독(German Democratic Republic)의 지하구리광산에서 Tg-DNT를 함유한 폭발물에 고농도로 노출되었던 500명의 근로자에서 6명의 요로암과 14명의 췌장세포암환자가 발생되었다. 노출기간은 7-37년이었고 잠복기간은 21-46년이었다. 대상자들에서 발견된 요로암과 췌장세포암의 발생률은 독일 국민의 암등록에 근거한 예측치에 비해 각각 4.5와 14.3배로서 훨씬 높았다. 암환자와 과거에 DNT에 노출되었던 183명의 대표적인 광부들을 대상으로 그들의 직업력에 대한 자세한 면접과정을 통해서 노출정도를 네 단계로 나누었다. 그 결과 비록 요로암이 고농도의 폭발물대상자에서 높게 발생되기는 하였지만 14명이 발생한 췌장세포암의 경우에는 용량-의존관계가 없었을 뿐 아니라 그 회사 고용인에 비해 차이가 없었다. 결과적으로 DNT가 사람에서의 표적장기로서 요로계의 발암가능성을 제시하였다.

구 동독의 구리광산에서 고농도의 DNT에 노출되었던 161명의 광부들을 대상으로 임상적 무증상 췌장손상에 대해 다시 연구하였다. 근위 췌장노세관손상에 대한 생체표지로서 α 1-microglobulin, glutathione S-transferases α (GST α) 및 원위 췌장노세관손상에 대한 생체지표인 GST π 등과 같은 특이 요단백을 분석하였다. 대상자들의 작업형태와 전문적으로 접촉한 DNT노출기간 등을 고려하여 노출강도를 4단계로 나누었다. 요특이 단백의 배설농도는 대상자의 노출강도와 직선적인 용량-의존관계로 증가하였다. 이전에 요로계 암 환자로 보고된 경우의 대부분, 특히 고농도 노출군에서는 병리적인 요단백배설 양상이 뚜렷하였다. 이러한 생체표지(biomarker)의 증가는 DNT에 유도되는 손상이 바로 췌장노세

관(tubule)을 향하고 있다는 징후가 되었다. 소변중 alpha 1-microglobulin, GST alpha, 및 GST pi 등의 배설에 대한 결과는 콩팥노폐관 손상소견과 일관성이 있게 용량-의존적으로 증가하여 노출조건에 따른 DNT의 콩팥독성에 대한 효과를 나타내었다.

ACGIH에서는 DNT의 간담도계암 사망률에 대한 영향에 관한 역학적 연구 결과, A2설정에 대한 근거가 충분하지 못하여 A3, 즉, 확인된 동물 발암물질로서 인체관련성은 미상(Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans)인 물질로 분류하고 시간가중평균 TLV로서 0.2mg/m³로 권고하였다. 동물에서의 확실한 발암물질에 대한 근거는 Tg-DNT에 노출된 쥐와 생쥐에서 발생된 간세포암과 그 밖의 암이었다.

세계보건기구 산하 국제암연구소(IARC)에서는 DNT의 발암성과 관련하여 다음과 같이 고찰하였다.

미국 군수품공장에서 2,4-, 및 2,6-DNT의 혼합물에 노출되었던 근로자 코호트에서 간과 담낭의 암위험이 증가되었다. 같은 공장의 작은 집단을 대상으로 실시된 이전의 연구와 미국내 다른 공장 근로자에서는 암의 증가가 없었다. 이렇게 자료들이 서로 일치하지 않아 DNT의 인체 발암성에 대한 연구결과들이 일관성이 있다는 결론을 내리기에는 충분하지 않아 2,4-, 2,6-, 및 3,5-DNT의 인체에 대한 발암성에 대한 근거가 부적절하다고 평가하였다. 결론적으로 2,4- 및 2,6-DNT는 인체에 대한 가능한 발암성 물질(possibly carcinogenic to humans)인 Group 2B로, 3,5-DNT는 인체에 발암성이 있는 것으로 분류할 수 없는 물질인 Group 3으로 평가하였다.

5. 각국의 노출기준 요약 및 해설

가. 노출기준 요약

DNT의 각국 노출기준은 표 5-1과 같으며 TWA는 ACGIH TLV 0.2 mg/m³ 외에 제정된 각국 노출기준은 1.5 mg/m³(OSHA PEL 등)이었으며, STEL은 제정되어 있지 않았다.

ACGIH의 BEI는 혈액중 메트헤모글로빈을 생물학적 지표로 활용하고 있으며 참고치는 헤모글로빈의 1.5%이었다.

나. 노출기준 해설

(1) 미국

가) OSHA(Occupational Safety & Health Administration)

PEL(Permissible Exposure Limits): TWA(Time Weighted Average):
1.5 mg/m³

- 1) 적용년도: 1970년
- 2) 기준의 성격: 법적규제기준
- 3) 설정근거:

Occupational Safety and Health Guideline

현재 DNT의 OSHA PEL은 8시간 시간가중평균 기중 농도 1.5 mg/m³이며, 점막과 안구를 포함한 피부 노출을 지시하는 '피부'표시를 함께 가지고 있다. DNT에의 노출은 호흡, 소화, 안구 또는 피부접촉, 피부를 통한 흡수를 통해 이루어진다.

DNT는 강한 간 독성, 쥐에게의 발암성을 가지고 있다. 연속된 노출은 메트헤모글로빈혈증을 유발하며, 개에게서 신경독성, 모든 종에게서 생식기 영향을 일으킨다. 공업용 DNT에 대한 동물연구결과에서, 이성질체 혼합 물질이 사용되는데 공업용 용제 가운데 2,6-DNT가 발암성을 가지고 있으며 이에 대한 연구가 많다. DNT는 메트헤모글로빈혈증, 빈혈증, 그물적혈구다중, Heinz body수 증가 등의 혈액 질환을 유발시킨다.

다양한 DNT 이성질체의 구강치사량 범위는 암컷 쥐의 3,5-DNT 216 mg/kg부터 수컷 생쥐의 2,4-DNT 1,954 mg/kg였다. 다른 이성질체와 비교 시 암수 쥐와 생쥐에서 3,5-DNT의 독성이 가장 높았다. 24개월간 4.5 mg/kg/day를 섭취한 쥐는 간장이형성증과 간세포암이 발생되었다. 공업용 DNT에 노출된 쥐는 3.5 mg/kg/day의 수준에서 간변색이, 14 mg/kg/day의 수준에서 간 단괴와 악성종양이 발견되었다. 미국 국립암센터(NCI)의 생물검정(bioassay) 결과 공업용 DNT가 수컷 쥐에서 피하세포 섬유종이, 암컷 쥐에서 젖샘 섬유종이 발견되었으며, 개에게 DNT를 구강 투여시 불안감, 운동기능 상실, 경련 등을 동반한 신경독성 효과를 유발하였으나, 충분한 양의 고용량의 주입 전까지 쥐과 생쥐에서 공통적으로 신경독성을 나타낸 것은 아니었다. 또한 쥐, 생쥐, 개에 대한 DNT의 구강 투여시 정소, 난소의 위축, 번식력 감소, 정자수 감소 등의 생식력 영향을 나타냈다.

<표 5-1> DNT의 각국 노출기준

국가	관련 기관	노출기준							생물학적 모니터링					
		제정 년도	명칭	TWA		STEL		추가표시 (피부/발 암성)	제정 년도	명칭	시험 대상	노출지표	권고 기준	채취 시기
				ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³							
한국	노동부	2002	노출기준	-	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
미국	OSHA	1970	PEL	-	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ACGIH	1996	TLV	0.03	0.2	-	-	Skin/A3	1996	BEI	혈액	메트헤모글로빈	헤모글로 빈의 1.5%	근무중 또는 종료
	NIOSH	1989	REL	-	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
일본	노동후생성	1988	관리농도	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	산업위생학회	1972	OEL-M	-	-	-	-	group 2B	-	-	-	-	-	-
유럽연합	SCOEL	1997	OEL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
영국	HSC	2002	OEL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
독일	BLA	1994	MAK	2,6-DNT	0.007	0.05	0.028	0.2	-	-	-	-	-	-
				3,4-DNT	-	1.5	-	-						
스웨덴	SWEA	1993	LLV/STV	-	0.15	-	0.3	A/C	-	-	-	-	-	-
호주	NOHSC	1995	ES	-	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-

사람에 대한 연구결과로, DNT는 노출된 작업자들에 대해 메트헤모글로빈혈증, 혈액의 산소운반능력 상실을 유도한다. 노출 후 4시간 뒤에 시작되는 메트헤모글로빈혈증의 첫 번째 증상은 두통이며, 피로, 오심, 구토, 흉통이 뒤따른다. DNT의 만성노출 독성은 빈혈증, 황달이며, 알코올섭취에 의해 증대되었다. 또한 피부를 통해 흡수가능하다. 작업자들에 대한 DNT의 생식력 영향은 정자수 감소와 정자의 기형, 배우자의 자연유산률의 증가를 초래한다. DNT 제조, 생산 공정 작업자들을 대상으로 한 후향적 코호트 사망률 연구에서 허혈성 심질환으로 인한 사망률의 증가가 유의하게 발견되었으며, 이 작업자들의 DNT 평균노출농도는 흡입, 소화, 피부흡수를 통해 1 mg/kg/day이하인 것으로 예측되었다.

DNT의 급성노출시 증상은 두통, 피로, 청색증, 호흡 가빠짐이며, 노출이 심해지면, 운동능력상실, 오심, 졸림, 구토, 심박동 증가가 초래된다. 만성노출의 경우에는 허약, 피로, 간효소 증가를 동반한 빈혈증, 황달, 백혈구수 감소이며, 생식력에의 영향, 허혈성심질환을 일으킨다.

(2) ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists)

TLV(Threshold Limit Values): TWA: 0.2mg/m³ (0.03 ppm); Skin;

A3-Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans

BEI(Biological Exposure Limits): Methemoglobin in blood, During or end of shift, 1.5% of hemoglobin, B, Ns, Sq

가) 적용년도: 1996년

나) 기준의 성격: 권고기준

다) 설정근거:

□ Threshold Limit Value

DNT 노출의 급성 독성효과는 DNT가 메트헤모글로빈을 생성함으로써 혈액의 산소운반능력을 감소시키는 것이다. 메트헤모글로빈혈증은 두통, 자극감응성, 어지러움, 허약, 오심, 구토, 호흡곤란, 졸림, 무의식, 심지어 사망을 동반한 청색증을 유발하고, 노출이 지속되면 빈혈증을 일으킨다. 폭발성 공정에서 공업용 DNT에 노출되는 작업자를 대상으로 한 연구결과, 개인 및 생물학적 모니터링을 실시한 결과 대사산물인 2,4-dinitrobenzoic acid (2,4-DNBA)의 오후 근무중 소변 시료의 농도는 평균 17 mg/L이었으며, 대기 중 DNT 농도는 권고기준 이하였다. 피부 노출은 흡수의 주된 경로로서 매우 빠르게 진행되며, 작업종료후 시료에서 고농도로 나타났다. 또한 다른 알려진 대사산물에 대하여 분석을 수행한 결과, 2,4-DNBA가 소변중

주된 대사산물이었다. 근무후에 채취된 혈액 시료는 DNT 수준이 250 ng/ml 이상으로 농도가 변화하지 않았으므로, 24-DNBA가 가장 적절한 방법이라고 할 수 있다.

DNT에 노출된 탄약공장 작업자들의 심혈관계 사망률의 추가적인 연구 결과, 노출과 관련하여 증가하지 않았으며, 니트로글리세린에 노출된 5,529 명의 작업자들과 DNT에 노출된 4,989명의 작업자, 5136의 비폭로 작업자를 비교한 후향적 코호트 사망률 연구결과는 작업자 연령, 니트로글리세린 폭로와 허혈성심질환의 교호작용이 관찰되었으나, DNT 노출로 인한 허혈성 심질환과 심혈관계 사망률의 근거는 증가하지 않게 나타났다. 이와 관련하여 다른 연구논문에서는 사업체의 의학적 진단 프로그램이 “health worker effect”에 기인한 만성 심혈관계 영향을 가려내는데 제한점으로 작용한다고 설명한바 있다.

DNT에 노출된 근로자와 7,436명의 비폭로 작업자들의 간담도계 암 사망률에 대한 코호트 연구 결과, 미국 인구와 노출군의 간담도계 암 비는 2.67(표준화사망비 2.67, 95% 신뢰구간 0.98-5.83)이었으며, 비노출군과의 비교시에는 3.88(표준화 비[SRR] 3.88, 95% 신뢰구간 1.04-14.41)로 나타났다. 그러나 이 연구는 디니트로 톨루엔 노출 기간과 간담도계 암 사망률과의 노출 반응 상관성을 규명하지는 못했다.

방향족 아미노기와 니트로 화합물에 관련된 1941년까지의 세계문헌을 검토한 결과 DNT의 독성효과는 다른 방향족 질소화합물과 유사하였다. 주된 독성증상은 메트헤모글로빈혈증이 가장 대표적이다. 이에 근거하여 니트로벤젠(TLV-TWA, 5mg/m³), 디니트로벤젠(TLV-TWA, 1mg/m³)의 권고치에 유추하여 1946년에서 1991년에 걸쳐 DNT의 TLV-TWA가 15 mg/m³으로 제정되었으며, 이 값은 생쥐, 쥐 또는 개를 대상으로 이러한 효과를 일으키는데 필요한 5 mg/kg/day 이상의 DNT 일일용량에 대하여 낮은 수준의 빈혈증과 신경근, 신장, 간장, 생식기계 영향을 최소화하기 위한 값이다. 피부표시는 1961년에 권고되었다. 1992년에 DNT 이성질체가 심장질환 또는 생식기계 영향의 위해성을 증가시킬 잠재성을 가지고 있다는 보고서들에 근거하여 피부표시와 함께 TLV-TWA를 0.15mg/m³으로 강화하고, A2, Suspected Human Carcinogen designation 표시를 추가하였다. 1993년 발표된 역학적 자료는 공업용 DNT에 노출된 쥐의 간세포암과 다른 암에 근거하여 A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans 표시가 권장되었다. 공업용 DNT에 노출된 작업자들의 생물학적 모니터링 결과는 피부표시를 뒷받침하는 추가자료를 제공하였으며, 0.15 mg/m³TLV-TWA과 0.2 mg/m³ 사이에 보호 정도의 유의한 차이가 없음을 주장하였다.

DNT의 SEN 표시 또는 TLV-STEL을 권장하는 충분한 자료가 없으므로 제정되지 않았으며, Documentation of the TLVs and BEIs의 “Introduction to the Chemical Substance TLVs”의 허용농도 상한치 (Excursion Limits) 항목과 TLV-TWA 이상의 허용농도 상한치의 관리가 유사할 것으로 제시하였다. 최종적으로 1996년 이후 현재까지 ACGIH는 DNT의 TLV-TWA는 0.2 mg/m³으로, 피부표시 및 A3 그룹으로 분류하여 권고하고 있다.

□ Biological Exposure Indices

DNT 노출만이 메트헤모글로빈 형성의 주요 원인이라고는 볼 수 없으므로, 노출에 대한 민감한 지표로는 충분치 않다. 그러나 이러한 물질을 다루는 작업장에서의 메트헤모글로빈 수준은 높게 나타나므로 취급 작업자들의 평가의 필요를 지시하는 역할을 할 수 있다.

메트헤모글로빈의 흡광 스펙트럼은 작게 나타나며, 특징적 피크는 630-635 nm이다. Cyanide 첨가는 메트헤모글로빈을 시안메트헤모글로빈 (cyanmet-hemoglobin)을 변환시켜 이 피크를 제거하는 역할을 하며, 이때의 흡광도의 감소는 메트헤모글로빈 농도와 비례하여 산출하는 원리로 분석이 수행된다. 일반적 인구의 메트헤모글로빈 농도수준은 다음 표 5-3과 같이 보통 2 %미만이다. 메트헤모글로빈 환원효소(reductase) 결핍에 따른 선천성 메트헤모글로빈혈증은 총 헤모글로빈의 10-30%의 수준이다.

적혈구내 메트헤모글로빈의 반감기 측정은 개개인의 메트헤모글로빈의 농도, 원인물질, 생리학적, 병리학적 요인에 따라 다르다. 고농도(80-100%)의 메트헤모글로빈의 인체 적혈구 내 반감기는 6-24시간 범위이다.

방향족 아민과 그 aryl기, nitro 유도체화물질은 체내에서만 활성화되므로, 메트헤모글로빈 형성측면에서 이 물질들의 독성 잠재성은 체내 대사와 관련이 있다고 보여진다.

현재까지는 메트헤모글로빈 농도에 작용하는 혼란변수와 TLV를 연관지어 고려할 만한 충분한 자료가 없는 실정이며, 생물학적 모니터링은 정량적 노출평가를 의미하지는 않는다. 따라서, 유해물질들의 피부 흡수의 잠재성에 대해 선택적, 정량적 지시물질이 되지 않는다는 점 때문에 진단 검사로서 권장하지 않는다. 현재로서는 이 생물학적 노출지표가 작업장에서 메트헤모글로빈 유도물질이 사용되는지에 대한 진단 도구로 사용된다.

메트헤모글로빈 유도 물질 노출의 생물학적 노출지표로서 총 헤모글로빈의 15% 메트헤모글로빈 농도가 권장되고 있다. 혈액 샘플은 노출 당일에 채취되어야 하며, 노출당시에 그 현장에서 분석되는 것이 좋다. 메트헤모글로빈 농도가 높게 나오는 것이 노출의 정량적 지표는 되지 못하지만, 작업자들의 의학적 평가와 작업장 상황에 대한 평가의 필요성을 의미한다.

라) 노출기준의 추이

■ TLVs의 역사

1946-1947: MAC-TWA, $1.5\text{mg}/\text{m}^3$

1948-1991: TLV-TWA, $1.5\text{mg}/\text{m}^3$

1961-현재: Skin

1976-1985: TLV-STEL, $5\text{mg}/\text{m}^3$

1986: TLV-STEL, deleted

1991: proposed: TLV-TWA, $0.15\text{mg}/\text{m}^3$; Skin: A2, Suspected Human Carcinogen

1992: TLV-TWA, $0.15\text{mg}/\text{m}^3$; Skin: A2

1995: proposed: A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans

1996: proposed: TLV-TWA, $0.2\text{mg}/\text{m}^3$; Skin: A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans

1997: TLV-TWA, $0.2\text{mg}/\text{m}^3$; Skin: A3

■ BEIs의 역사

1988: 제안 혈중 메트헤모글로빈, 근무중 또는 종료시, 헤모글로빈의 15%, B, Ns, Cf

1990: 채택 혈중 메트헤모글로빈, 근무중 또는 종료시, 헤모글로빈의 15%, B, Ns, Cf

1991: 개정 혈중 메트헤모글로빈, 근무중 또는 종료시, 헤모글로빈의 15%, B, Ns, Sq

(3) NIOSH(National Institute for Occupational Safety and Health)

REL(Recommended Exposure Limits): TWA: $1.5\text{mg}/\text{m}^3$

IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations): $50\text{mg}/\text{m}^3$

가) 적용년도: REL-1989년

나) 기준의 성격: 권고기준

다) 설정근거

Current Intelligence Bulletin

Current Intelligence Bulletins(CIB's)의 연구에 따르면, 동물 실험에서 2,6-DNT는 발암성과 부정적인 생식계 영향을 주는 것으로 나타났고 Tg-DNT의 다양한 혼합물의 잠재성에 대한 연구 결과를 보고하였다. 비록 2,6-DNT의 인간에 대한 건강 영향의 위험은 타당성이 없지만 동물실험에서 잠재적인 영향을 미치는 것으로 나타났다. NIOSH는 1,300명의 근로자

를 대상으로 군수품 생산, TDA 합성, polyurethane의 생산 등 Tg-DNT의 제조업에 대한 DNT의 잠재적 노출에 대해 평가하였다.

NIOSH는 Tg-DNT와 2,6-DNT에 대한 작업장내 인간의 발암성과 부정적 생식계 영향에 대한 권고치를 설정하였다. DNT의 잠재성과 2,6-DNT 또는 Tg-DNT의 특정 농도에 노출된 근로자는 부정적 생식기관 영향과 발암 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 부정적 건강 영향은 정확하게 결정된 것이 없었지만 노출이 감소하면 그러한 영향도 감소되었다.

DNT는 염료의 생산, 군수품, 폭발성물질 등에서 사용된다. 그러나 현재 99%는 주로 TDA의 합성에서 사용되고 있다. OSHA는 1968년 ACGIH의 TLV를 기반으로 TWA 동안 DNT의 작업장 노출에 대한 PEL을 1.5mg/m³로 권고하였다. OSHA의 PEL과 ACGIH의 TLV는 DNT의 직접적 노출 또는 공기중 노출의 피부 접촉에 대한 잠재적 위험에 대한 "Skin" 표기법을 권고하였다. 1989년 NIOSH는 DNT에 대한 REL에 대한 권고치를 1.5mg/m³로 발표하였다. NTP, IARC, OSHA는 발암성 물질로 분류하였다. NIOSH는 잠재적 작업장내 발암성에 대해 적절한 분류로 OSHA의 분류를 고려하였다. OSHA의 기준에 따르면 Tg-DNT 또는 2,4-isomer of DNT의 노출은 쥐에서 악성림프종 종양이 발견되었다. 따라서 NIOSH는 Tg-DNT와 2,4-DNT에 대해 작업장내 인간에 대해 잠재적 발암성이 있다고 고려하였다. 더욱이 Tg-DNT 또는 2,6-DNT에 노출된 근로자에게 생식기관의 위험성이 나타났다. 쥐에 대한 동물실험에서는 고환 위축, 정자형성 저하, 정자무형성증 등의 증상이 나타났다.

동물 실험에서의 발암성과 부정적 생식 기관 영향에 잠재적 영향을 미치는 Tg-DNT와 2,6-DNT에 대한 연구는 불충분하다. 이는 비슷한 품종의 동물을 사용하였고 화학물의 경로와 양이 선택적이었고 단기간 연구에서 얻어진 결과이기 때문이다. 그러나 NIOSH에서는 대사산물, 돌연변이, 발암성과 작업장내 노출에 따른 영향에 대한 독성 자료를 수집하였다.

발암성 영향과 돌연변이, DNT에 대한 대사 작용 경로 등에 연구에서 소화기관 박테리아의 역할에 대한 정확한 연구가 필요하다. 또한 동물 실험과 역학적 연구는 발암성, 돌연변이, 부정적 생식기관 영향 등에 대한 평가에 필요하다.

NIOSH는 잠재적 발암성, 생식력 영향, 동물의 간, 피부, 신장의 종양 등의 건강유해영향을 예방하기 위하여 최소 가능 농도(lowest feasible concentration)였던 이전 REL을 1988 OSHA PEL 개정시 8시간 시간가중 평균으로 1.5mg/m³과 건강에 즉각적인 위험을 줄 수 있는 농도(IDLH)로서 50 mg/m³으로 개정하였으며, 피부표시를 추가하여 제시하고 있다.

나. 일본

(1) 후생노동성(厚生労働省)

관리농도(管理濃度): 노출기준 제시자료 없음

허용농도(許容濃度): 노출기준 제시자료 없음

(2) 산업위생학회(産業衛生學會)

OEL-M(Occupational Exposure Limits-Mean): 노출기준 제시자료 없음

OEL-B(Occupational Exposure Limits-Biological Monitoring): “

Group 2B(possibly carcinogenic to humans)

다. 유럽연합(EC) (SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits)

OEL(Occupational Exposure Limits): 노출기준 제시자료 없음

라. 영국 (HSC, The Health and Safety Commission)

OEL(Occupational Exposure Limits): 노출기준 제시자료 없음

마. 독일 (BIA,BG-Institute for Occupational Safety and Health)

TRK(Technical Exposure Limits):

2,6-Dinitrotoluol - 8시간 TWA: 0.007 ppm(0.05 mg/m³)

- Excess Exposure Factor: 4 [→ STEL : 0.028 ppm(0.2 mg/m³)]

3,4-Dinitrotoluol - 8시간 TWA: 1.5 mg/m³

BAT(Biological Tolerance Value): 노출기준 제시자료 없음

바. 스웨덴 (SWEA, Swedish Work Environmental Authority)

LLV(Level Limit Value): 0.15 mg/m³

STV(Short-Term Value): 0.3 mg/m³

A notes : The Substance can easily be absorbed

C notes: The Substance is carcinogenic

사. 호주 (NOHSC, National Occupational Health and Safety Commission)

Exposure Standards: 8시간 TWA: 1.5 mg/m³

6. 취급근로자 건강장해 예방조치

DNT는 「산업안전보건법」 제31조 관련 안전보건교육, 동법 제42조 및 「산업안전보건법시행규칙」 제93조제1항[별표 11의3] 관련 작업환경측정대상 유해인자, 동법 제43조 관련 건강검진 대상 유해인자이다. 「산업보건기준에관한규칙」 관련 관리대상유해물질(제166조·제185조 및 제186조 관련 [별표7])이다. 즉, DNT는 유기화합물로서 「작업환경측정 및 정도관리규정」에 따라 정상적인 작업이 이루어지고 있을 때 측정유자격자가 호흡기위치에서 개인시료 포집기 등을 이용하여 6월에 1회 이상 작업환경을 측정·평가하여 이에 따라 작업환경개선을 위한 시설 및 설비의 설치·개선 또는 보호구의 지급 등 적절한 조치를 하여야 한다. 또한 DNT가 함유되어 있는 화학물질을 취급하는 경우에는 6월에 1회 이상 특수건강진단을 받아야 하며, 건강진단을 실시한 후에는 건강진단 결과를 확인하고 건강의 유지 증진을 위하여 필요한 경우 작업전환, 작업환경개선 등을 건의하여야 한다.

물질안전보건자료(MSDS) 제도에 의한 표시는 「산업안전보건법 작업환경측정물질, 관리대상유해물질, 노출기준설정물질」로 화학물질정보카드는 그림 6-1과 같다.



[그림 6-1] DNT의 화학물질 정보카드

가. 유해공정별 작업환경관리요령

(1) 밀폐

노출을 줄이기 위한 가장 좋은 방법은 공정을 밀폐하는 DNT 제조, 저장, 및 처리에 사용될 수 있다. DNT 제조공정은 파이프라인을 통한 밀폐공정으로 실제로 근로자의 노출 농도는 높지 않다. 그러나 밀폐공정이 사용될 수 없거나 DNT 방출을 효과적으로 제어할 수 없으면 근로자로부터 분진, 증기, 및 가스를 멀리하고 오염된 공기의 재순환을 방지하기 위해 국소배기가 사용될 수 있다.

산업보건기준에 관한 규칙에 따라 “사업주는 실내작업장에서 관리대상유해물질을 취급하는 업무에 근로자를 종사하도록 하는 때에는 당해 작업장에 관리대상유해물질의 가스·증기 또는 분진의 발산원을 밀폐하는 설비 또는 국소배기장치를 설치하여야” 하며 DNT 업무에 근로자를 종사하도록 하는 경우에는 당해 작업장소에 증기 발산원을 밀폐하는 설비를 설치하되

- 작업상 필요한 개구부를 제외하고는 완전히 밀폐시키고
- DNT의 보관장소 등 밀폐된 작업장소에서는 밀폐실 내부의 공기

- 가 밖으로 나오지 않도록 음(-)압을 유지하며
- 작업특성상 밀폐실 내부의 음압 유지가 곤란하거나, 음압유지에도 불구하고 작업상 필요한 개구부 등을 통하여 증기가 누출되는 경우에는 해당 부위에 국소배기장치를 설치토록 한다.

(2) 환기와 국소배기장치

작업공정상 밀폐공정의 유지가 어려운 경우는 국소배기 시스템과 비-스파크 접지환기시스템(non-sparking grounded ventilation system)을 통하여 작업장 공기중 DNT 농도를 감소시킨다. 적절한 제어풍속이 유지되도록 관리하고 해당 노출기준에 적합한 지 확인한다. 국소배기장치의 제어풍속은 포위식인 경우 0.4m/sec, 외부식 측방흡인형과 외부식 하방흡인형인 경우 0.5m/sec, 외부식 상방흡인형인 경우 1.0m/sec를 갖춘 후드를 사용한다.

단일성분으로 발생하는 작업장의 경우 전체환기량은 다음의 식에 따라 계산된 양으로 하며 혼합물질인 경우에는 각각의 환기량을 모두 합한 값을 필요환기량으로 한다.

작업시간 1시간당 필요환기량 = $(24.1 \times \text{비중} \times \text{시간당 DNT 사용량} \times K / \text{분자량} \times \text{DNT 노출기준}) \times 10^6$

주) 시간당 필요환기량 단위 : m^3/hr

시간당 DNT 사용량 단위 : ℓ/hr

K : 안전계수로서

K=1 : 작업장내의 공기 혼합이 원활한 경우

K=2 : 작업장내의 공기 혼합이 보통인 경우

K=3 : 작업장내의 공기 혼합이 불완전한 경우

국소배기장치의 설치는 후드, 덕트, 공기청정장치, 배풍기, 배기구의 순으로 하며 후드는 작업방법, DNT 발산상황 등을 고려하여 증기를 흡입하기에 적당한 형식과 크기로 선택하며, 후드는 증기발산원마다 설치하고, 포위식 또는 부스식 후드의 설치가 곤란한 경우에는 외부식 또는 레시바식 후드를 설치하되 증기발산원에서 가장 가까운 위치에 설치한다. 가능한 한 국소배기장치의 덕트길이는 짧게 하고 굴곡부의 수를 적게 하여 압력손실을 최소화한다. 증기에 의하

여 폭발 우려가 없고 배풍기의 날개가 부식될 우려가 없는 경우에는 배풍기의 위치를 공기청정장치의 앞으로 조정할 수 있다. 배기구는 직접 외기로 향하도록 개방하여야 하며 공기청정장치를 설치하지 않은 경우 배기구의 높이는 옥상 또는 옥상난간 상부로부터 1.5m이상으로 한다. DNT를 포함하는 공기를 배출하는 국소배기장치에 공기청정장치를 설치할 때에는 고체흡착방식 또는 이와 동등 이상의 성능을 가진 공기청정장치를 설치한다.

(3) 근로자 격리

가능하다면, 밀폐된 제어 부스나 제어실에서 자동으로 조작함으로써 작업환경과의 직접적인 접촉으로부터 근로자를 격리시킨다. 제어실은 외부 공기가 내부로 유입되지 않도록 공정장비 주위보다 압력을 높게 유지하여야 한다. 공정을 점검하고, 조절, 유지·관리하는 작업을 수행하는 경우는 개인보호 장비의 사용이 요구된다.

(4) 노출모니터링

초기 및 정기 근로자 노출조사를 수행한다. 이 조사는 근로자 노출정도를 측정하고 이미 작업장에 설치된 관리방법이 제대로 효과적으로 작용하고 있는지 확인하기 위해 필요하다. 근로자 노출은 개인 호흡역에서 TWA로 평가한다. 지역시료는 공정진행이나 조작시 노출원을 확인하는데 유용하게 사용할 수 있다. 또한 DNT는 피부를 통해서도 흡수되는 점을 감안한다.

나. 유해물질 안전취급요령

DNT는 산화제 등과의 접촉으로 인하여 폭발위험이 있으므로 물리적 손상, 쇼크(충격), 열, 화염, 스파크 및 기타 점화원을 피하여야 하며 강산화제, 환원제, 부식제 및 주석이나 아연과 같이 화학적으로 활성이 있는 금속과 분리·보관하여 취급한다.

DNT 작업장의 온도는 작업에 지장이 없는 범위내에서 가능한 한 낮게 유지하며 증기의 발산을 억제하고 DNT를 사용하는 작업공정을 작업장내에 배치시키거나 관련 기계·기구 등은 분산 배치되지 않도록 하며, 가능한 한 자동화하거나 타 작업장과 격리시킨다.

다. 취급근로자 노출방지 조치

취급근로자의 노출을 방지하기 위해 작업에 지장이 없는 경우 작업공정을 변경하거나 제품, 공정 또는 제어 시스템에 변화가 있을 때는 시스템 효율을 점검한다. 가능하면 밀폐된 제어부스나 제어실에서 자동화 기기로 작동시킴으로써 직접 접촉으로부터 근로자를 격리시킨다.

DNT를 취급하는 특별장소에 종사하도록 할 때에는 근로자의 안전보건상 유해·위험이 없도록 작업전 및 작업중 계속하여 강제 환기를 실시하고 유기가스용 방독마스크를 착용하거나 환기가 곤란한 경우에는 송기마스크를 착용시킨다.

작업개시 전에 작업관계자와 운전자간에 작업순서를 협의하고 책임을 명확히 하며 작업자에게 DNT의 유해·위험성에 관한 교육을 시키는 등 안전보건조치를 한다.

DNT는 피부를 통해 쉽게 흡수되므로 반드시 작업복을 착용해야 하며 신체가 오염된 경우와 작업 종료 후에는 몸을 깨끗이 씻도록 한다.

라. 취급 시 주의사항

DNT는 상온 상압에서는 안정하지만 280℃ 이상으로 가열되었을 때 폭발적으로 분해될 수 있다. 열, 화염, 스파크 및 기타 점화원을 피하고, 용기가 열에 노출되면 파열되거나 폭발할 수 있으므로 용기는 폭발-방지 기준에 따라 디자인된 것을 사용한다.

누출되었을 경우, 완전한 보호구를 착용하지 않은 사람의 접근을 금하고, 청소가 끝 날 때까지 오염지역 출입을 제한한다. 안전요원에게 알리고, 열과 점화원이 될 수 있는 것을 치우며, 폭발위험이 있는 공기를 환기시킨다. 물질을 직접 손으로 만져서는 안되며 위험하지 않는 범위내에서 누출을 멈추게 한다. 물-스프레이를 사용하여 증기를 감소시키고, 소량이 누출된 경우는 모래나 기타 비연소성 흡착물질을 덮어 차후 폐기를 위해 밀폐용기에 옮기고 대량인 경우는 독을 만든다.

마. 응급조치 요령

피재자(被災者)를 더 노출되지 않도록 깨끗한 곳으로 우선 옮기고 만약 호흡하지 않으면 인공호흡을 실시한 후 즉시 의사의 치료를 받도록 한다.

피부에 접촉된 경우에는 오염된 의복 및 신발을 제거하는 동안 적어도 15분간 비누와 물로 씻기고 필요한 경우 의사의 치료를 받도록 한다. 오염된 의복 및 신발은 다시 사용하기 전에 철저히 건조시키고 세탁한다.

눈에 들어간 경우에는 즉시 적어도 15분간 눈을 세척하고, 곧바로 의사의 치료를 받도록 한다.

섭취한 경우는 구토를 하지 않도록 하며, 만약 구토가 일어나면 구토물이 기도를 막는 것을 방지하기 위해 머리를 둔부보다 낮추도록 하고 옷을 헐겁게 풀어주고 입안의 구토물이 있는지의 유무를 확인하여 있을 경우에는 씻어내며 호흡이 정지된 환자는 인공호흡이나 산소호흡기에 의한 호흡을 계속하고 즉시 의사의 치료를 받도록 한다.

바. 저장·보관방법

DNT는 서늘하고, 건조하며, 환기가 잘 되는 지역에 밀폐된 용기에 보관한다. DNT를 운반하거나 저장하는 때에는 당해물질이 새거나 발산될 우려가 없는 뚜껑 또는 마개가 견고한 용기를 사용하거나 견고한 포장을 하여야 하며 그 저장장소에는 관계근로자외의 자의 출입을 금지시키는 표시를 하며, 증기를 실외로 배출시키는 설비를 설치하고, 일정한 장소를 지정하여 저장한다.

DNT를 취급하는 실내작업장, 휴게실 또는 식당 등에 대하여는 DNT로 인한 오염 등을 제거하기 위하여 청소를 하고, 그 외 DNT 업무가 이루어지는 작업장에는 DNT가 인체에 미치는 영향, 취급시 주의사항, 중독 발생시의 응급처치방법 등이 포함된 게시물 작성하여 근로자가 보기 쉬운 장소에 게시한다.

사. 개인정보구

DNT 취급 특별장소에서의 작업, 밀폐설비 및 국소배기장치가 설치되어 있지 않은 작업장 등 근로자가 DNT에 노출될 우려가 있는 작업장에서 작업하는 경우 유기가스용 방독마스크 또는 송기마스크를 착용한다.

피부에 장해를 일으키거나 피부를 통해 흡수되어 중독을 일으킬 우려가 있는 경우에는 당해 근로자에게 피부도포제, 부틸 고무(butyl rubber), Saranex®, 니트릴고무(Nitrile rubber) 재질의 불침투성 보호의, 보호장갑 및 신발을 지급하여 착용토록 한다. 화학물질 방지용 보안경이나 필요시 보안면을 착용한다.

보호구는 해당 근로자 수 이상을 개인전용의 것으로 지급한다. 지급된 보호구는 수시로 점검하여 양호한 상태로 유지·관리하며 호흡용 보호구는 여과재의 교체시기를 명확히 하여 정해진 날짜에 교체하도록 하고 한국산업안전공단 검정합격품(“안” 마크)을 사용한다.

아. 기타

(1) 안전보건교육(산업안전보건법 제31조)

신규입사, 작업 전환 등으로 DNT를 취급하거나 노출될 수 있는 작업에 종사하게 될 때에는 DNT의 유해·위험성에 대한 교육과 매월 DNT의 안전·보건에 관한 교육을 실시한다.

(2) 건강검진(산업안전보건법 제41조 관련)

가) 건강관리

1) 근로자 개인 위생관리

DNT를 제조·사용하는 근로자는 DNT에 의한 직업병을 예방하기 위하여,

- ① DNT 작업장 내에서는 흡연을 하지 않는다.
- ② DNT 작업장 내에서는 음식물을 취식하지 않는다.
- ③ DNT작업 실시후 식사를 하는 경우에는 손이나 얼굴을 깨끗이 씻고, 별도의 방에서 식사한다.
- ④ DNT 작업장에서는 필요시 보호구를 착용한 후 작업에 임하도록 하고 사용한 보호구를 불순물 및 감염물을 제거한 후 청결한 장소에 보관한다.

- ⑤ 비상시 사용한 호흡용 보호구는 적어도 1개월 또는 매 사용 후
마다 소독하여 보관한다.
- ⑥ 작업을 종료한 경우에는 샤워시설 등을 이용하여 손, 얼굴 등을
씻거나 목욕을 실시한다.
- ⑦ 퇴근 시에는 작업복을 벗고 평상복으로 갈아입는다.

DNT 작업장에는 근로자가 이용할 수 있는 휴게시설을 설치하되
DNT를 취급하는 장소와 격리된 장소에 설치하며 세안, 세면, 목욕,
탈의, 세탁 및 건조시설 등을 설치하고 옷장, 보호구보관함 등 필요
한 용품 및 용구를 비치한다.

2) 건강관리

o 건강진단의 실시

- ① DNT 취급 근로자에게는 특수건강진단을 6월에 1회 이상 실시하
여야 하며 근로자를 채용 시에는 채용 시 건강진단을 실시하여
야 한다.
- ② 특수건강진단방법 등은 근로자 건강진단실시규정에 따른다.
- ③ 사업주는 법령에 의한 건강진단을 실시한 때에는 그 결과를 지체
없이 근로자에게 통보하고, 근로자의 건강을 유지하기 위하여 필
요하다고 인정할 때에는 작업장소의 변경, 작업의 전환, 근로시간
의 단축 및 작업환경개선 등 기타 적절한 조치를 하여야 한다.

o 직업병 유소견자 발생시 작업환경 관리조치

DNT 취급 사업장에서 특수건강진단 결과유소견자가 발견된 경우
에는 다음의 조치를 취한다.

- ① 유소견자가 근무하는 작업장의 시설·설비의 점검
- ② 당해 근로자의 작업방법 등의 검토
- ③ 시설·설비에 대한 점검 또는 작업방법 등의 검토결과에 따른
조치
- ④ 작업환경측정을 실시하지 않았거나 유소견자 발생원인의 파악을
위해 필요한 경우에 당해 작업장에 대한 정밀작업환경측정 실시

o 채용시와 정기건강진단시 조혈기, 피부 및 중추신경계에 대한

문진과 검사가 필요하다.

o 근로자의 자각증상에 따른 조치

- ① 근로자는 창백, 청색증 등의 빈혈증세, 오심, 피로감, 두통, 현기증, 불면증, 정신불안정, 식욕부진, 구역, 도취감 등의 자각증상을 인지한 경우에는 안전보건관계자 또는 사업주에게 즉시 통보한다.
- ② 근로자로부터 통보를 받은 안전보건관계자는 이를 즉시 사업주에게 통보한다.
- ③ 당해 보고를 접한 사업주는 즉시 다음의 조치를 취한다.
 - ㉠ 자각증상의 원인조사
 - ㉡ 작업환경상의 문제점 파악
 - ㉢ 당해 근로자의 작업방법 점검
 - ㉣ 파악된 문제에 따른 조치
 - ㉤ 필요시 해당근로자에 대한 건강진단 조치 등

o 건강의 유지 및 증진

- ① 사업주는 당해 작업장 근로자의 신체기능 저하를 예방하고 근로자의 건강을 적극적으로 유지·증진시키기 위하여 다음과 같은 내용의 건강유지·증진 운동을 자율적으로 추진한다.
 - ㉠ 건강상담실 운영
 - ㉡ 탁구대등의 운동시설 설치
 - ㉢ 건강교육 실시
 - ㉣ 건강유지·증진운동 프로그램의 제공
 - ㉤ 기타 건강유지·증진을 위해 필요한 지도 및 시설의 설치
- ② 근로자는 건강에 관한 자기책임을 자각하여 스스로 건강한 생활습관을 확립하고 사업주가 시행하는 건강증진 운동에 적극 참여한다.
- ③ 당해 작업장 근로자의 건강을 유지·증진하기 위하여 요구되는 건강교육과 이의 추진을 위한 관리체제 및 업무의 내용은 다음과 같다.
 - ㉠ 건강교육

- ㉠ 건강측정
 - 생활상황 조사
 - 의학적 검사
 - 운동기능 검사
- ㉡ 운동지도
- ㉢ 정신건강관리
- ㉣ 영양지도
- ㉤ 보건지도
- ㉬ 사업장에서 건강유지·증진대책 추진의 조직적인 활동을 위해 산업안전보건 위원회, 안전보건관리책임자, 산업보건의, 보건 관리자, 영양사 등을 구성원으로 한 관리체제를 조직·운영한다.

o 기타

- ① DNT 등 인화성의 물질을 취급하는 작업으로서 발화의 위험이 있는 작업에는 18세미만의 자를 조사시키지 않는다.
- ② DNT를 사용하는 작업에는 가능한 한 임신부의 작업을 제한토록 한다.
- ③ 근로자의 준수사항
 - ㉠ DNT 작업중 가동중인 국소배기장치 등을 임의로 정지시키지 않는다.
 - ㉡ DNT의 증기가 작업장내로 비산되지 않는 방법으로 작업한다.
 - ㉢ DNT의 증기에 노출되지 않도록 주의하면서 작업한다.
 - ㉣ 작업시 지급된 보호구는 사업주 및 안전보건 관계자 등의 지시에 따라 반드시 착용한다.
 - ㉤ 기타 DNT에 의한 건강장해의 예방을 위하여 사업주 및 안전보건관계자등의 지시에 따른다.
- ④ 관리감독자의 직무
 - ㉠ 작업량·작업속도·온도 등을 필요이상으로 올리지 않도록 지도한다.
 - ㉡ DNT가 스며드는 스펀지나 심지 등이 들어 있는 용기에서는 표면으로부터 증발이 일어나므로 화재방지를 위한 조치를 수

립한다.

- ㉔ DNT를 사용하여 먼지를 제거하는 경우에는 스펀지나 천등이 흠뻑 젖지 않더라도 충분히 씻어지므로 필요이상의 DNT가 스펀지나 천에 스며들지 않도록 지도한다.
- ㉕ 수작업의 경우에는 작업 자세를 주의하고 발산부위에 필요 이상으로 얼굴을 접근하여 DNT 증기를 흡입하는 일이 없도록 지도한다.
- ㉖ 통, 병 등에 들어있는 DNT를 운반하는 경우에는 떨어뜨리지 않도록 지도한다.
- ㉗ 피부나 의복에 DNT가 묻지 않도록 하고 DNT가 부착된 물건을 취급하는 경우에는 가급적 불침투성의 보호장갑 등을 사용하도록 지도한다.
- ㉘ 당일 작업에 직접 필요한 양 이외의 DNT를 작업장 내에 들여오지 못하도록 지도한다.
- ㉙ 가급적 통풍이 충분한 장소에서 작업을 행하여 DNT 증기의 흡입이 최소화 되도록 작업장소와 작업방법을 정해준다.