

# 2022년도 산업안전보건 강조주간 안전보건세미나

**[직업성 암 규명을 위한 흡입독성연구 동향 및 발전방향]**

2022. 7. 6. (수)





# 직업성 암 규명을 위한 흡입독성연구 동향 및 발전방향

■ 일시 : 2022년 7월 6일(수) 09:30~12:00

■ 장소 : 킨텍스(KINTEX) 제2전시장 제301호

[사회: 김현옥 부장(산업안전보건연구원)]

시 간	주 제	발표자
9:30~10:00 (30분)	등록	-
10:00~10:10 (10분)	인사말씀	산업안전보건연구원 김은아 원장
10:10~10:40 (30분)	직업성 암과 흡입독성	대구가톨릭대학교 김창열 교수
10:40~11:10 (30분)	인체 유해인자의 흡입독성연구	안전성평가연구소 이규홍 단장
11:10~11:30 (20분)	산업안전보건연구원 흡입독성연구 추진현황 및 향후 연구방향	산업안전보건연구원 김용순 부장
11:30~11:50 (20분)	산업안전보건연구원 발암성시험(흡입노출) 추진사례	산업안전보건연구원 서동석 연구위원
11:50~12:00 (10분)	종합토의 및 질의응답	산업안전보건연구원 김현옥 부장



# 순 서

I. 직업성 암과 흡입독성 ..... 1

대구가톨릭대학교 김창열 교수

II. 인체 유해인자의 흡입독성 연구 ..... 29

안전성평가연구소 이규홍 단장

III. 산업안전보건연구원 흡입독성연구 추진현황  
및 향후 연구방향 ..... 67

산업안전보건연구원 김용순 부장

IV. 산업안전보건연구원 발암성시험(흡입노출)  
추진사례 ..... 91

산업안전보건연구원 서동석 연구위원



# I. 직업성 암과 흡입독성

대구가톨릭대학교 김창열 교수



주제 : 직업성 암 규명을 위한 흡입독성연구 동향 및 발전

## - 직업성 암과 흡입독성 -

발표자 : 김 창 열(대구가톨릭대학교)

주관 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실

### 목차

1. 산업재해
2. 암이란
3. 암 관련 국내·외 기구
4. 암발생 일반적인 원인
5. 직업성 암
6. 흡입독성연구

# 1. 산업재해

## ◆ 산업재해란

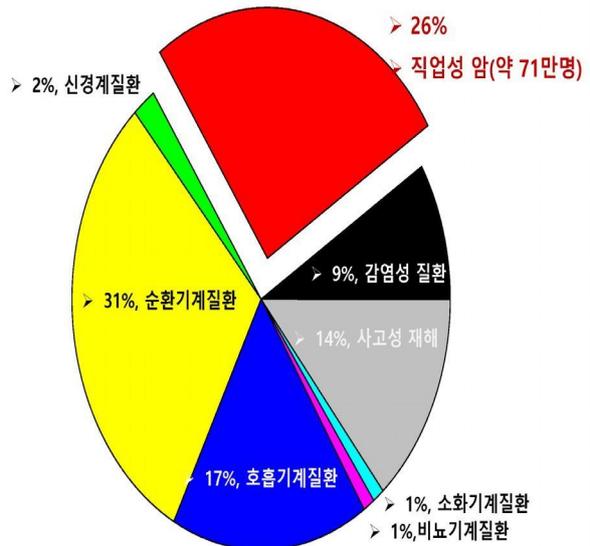
- ❖ 산업안전보건법에서 정한 “산업재해”란 노무를 제공하는 사람이 업무에 관계되는 건설물 설비 원재료 가스 분진 등에 의하거나 작업 또는 그 밖의 업무로 인하여 사망 또는 부상하거나 질병에 걸리는 것
- ❖ “중대재해”란 산업재해 중 사망 등 정보가 심각하거나 다수의 재해자가 발생한 경우
- ❖ “근로자”란 근로기준법 제 2조 제 1항 제 1호를 따른 근로자를 말함(직업의 종류와 관계없이 임금을 목적으로 사업이나 사업장에 근로를 제공하는 사람을 말함 <출처 : 산업안전보건법 및 근로기준법>



# 1. 산업재해

## ◆ 세계 산재사고 통계

- ❖ 전 세계에서 산재로 매일 7,500명 사망  
(연간 273만명 사망)
- ❖ 이들 중 6,500명이 질병 사망자(86.7%),
- ❖ 1,000 사고 사망자(13.3%)
- ❖ 질병사망자 중 약 26%가 직업성 암으로 사망

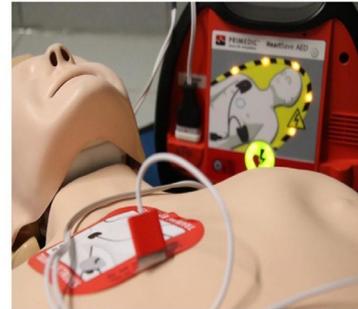


<출처 : Safety and Health at Work(ILO 2017), Global Estimates of Occupational Accidents and Work-relate illnesses 2017>

# 1. 산업재해

## ◆ 세계 산재사고 통계

- ❖ 우리나라는 산재로 하루 평균 6명이 돌아오지 못하고 한 해 2천명이 넘는 노동자들이 사망하며, 10만 명이 넘는 재해가 발생
- ❖ 그러나 산업재해가 눈에 보이는 위험이라면, 직업성 암을 비롯한 질병으로 인한 산재 사망은 눈에 보이지 않는 조용한 위험
- ❖ 세계 평균으로 사고 산재 사망은 13% 수준인데 질병 산재 사망은 87%로 질병 사망이 압도적으로 높음(2018, ILO).
- ❖ 유럽의 경우 95% 이상이 질병 사망이라는 보고



# 1. 산업재해

## ◆ 전체 암환자 중 직업성암의 비중(추정)

구분	한국(2019년)	전세계(2017년)	유럽국가(2014년)
사고 사망자 비중	42%(855명)	13%	2%
질병사망자 비중	58%(1,165명)	87%	98%
암 사망자 비중	6%(125명)	26%	53%

<산재사망자 비교>

- ❖ 전체 암환자 중 약 4% 정도 추정하는 것이 정설
- ❖ 국내 전체 암환자 : 매년 24만여명 발생한다면, 매년 9,600여명이 직업성 암으로 추정
- ❖ “직업성 암” 이라 함은 직업적으로 발암인자에 노출, 현재까지 확실한 발암인자를 특정하지는 못하였지만 특정 직업군이나 산업에서 증가하는 암

## 2. 암이란

### ◆ 암의 정의

- ❖ 인간의 몸을 구성하고 있는 가장 작은 단위를 세포(cell)라고 부름
- ❖ 정상적으로 세포는 세포내 조절기능에 의해 분열하며 성장하고 죽어 없어지기도 하며 세포수의 균형을 유지
- ❖ 어떤 원인으로 세포가 손상을 받는 경우, 치료를 받아 회복하여 정상적인 세포로 역할을 하게 되나 회복이 안 된 경우 스스로 죽음
- ❖ 그러나 여러가지 이유로 인해 세포의 유전자에 변화가 일어나면 비정상적으로 세포가 변하여 불안정하게 성숙하고, 과다하게 증식하게 되는데 이를 암(cancer)이라 정의
- ❖ 암은 주위 조직 및 장기에 침입하고 이들을 파괴할 뿐 아니라 다른 장기로 퍼져 갈 수 있는 특징
- ❖ 암은 억제제가 안되는 세포의 증식으로 정상적인 세포와 장기의 구조와 기능을 파괴

## 2. 암이란

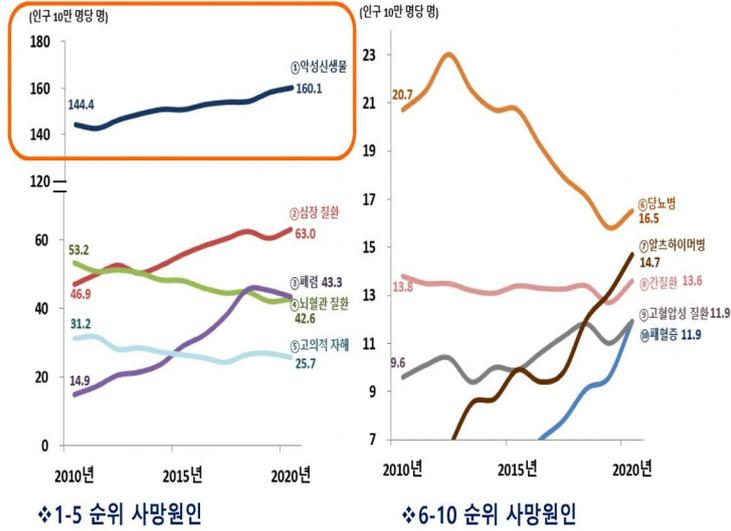
### ◆ 암의 정의

- ❖ 종양이라는 것은 조직의 자율적인 과잉적 성장이며 영어로 Neoplasia (new+growth, 신생물)라고 하는데 새로운 성장(발육)
- 우리 몸속에서 새롭게 비정상적으로 자라난 덩어리
- 종양에 해당하는 영어로 Tumor 라는 말을 더 많이 사용

특성	양성종양	악성종양
성장속도	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 천천히 자람</li> <li>▪ 성장이 멈추는 휴지기를 가질 수 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 빨리 자람</li> <li>▪ 저절로 없어지는 매우 드뭄</li> </ul>
성장양식	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 커지면서 성장하나 범위가 한정되어 있음</li> <li>▪ 주위 조직에 대한 침윤은 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 주위 조직으로 침윤하면서 성장함</li> </ul>
피막 형성 여부	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 피막이 있어 종양이 주위 조직으로 침윤 방</li> <li>▪ 수술적 절제가 쉬움</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 피막이 없어 주위 조직으로 침윤이 잘 일어남</li> </ul>
세포의 특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 분화가 잘 되어 있고, 분열상은 없거나 적음</li> <li>▪ 세포가 성숙함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 분화가 잘 안 되어 있음</li> <li>▪ 정상 또는 비정상의 분열성이 많음</li> <li>▪ 세포가 미성숙함</li> </ul>
인체에의 영향	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 인체에 거의 해가 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 항상 인체가 해가 됨</li> </ul>
전이여부	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 흔함</li> </ul>
제발 여부	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 수술로 제거 시 재발은 거의 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 수술 후 재발 가능성</li> </ul>
예후	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 좋음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 종양의 크기, 림프절 침범 여부, 전이 유무에 따라 달라짐</li> </ul>

## 2. 암이란

### ◆ 주요 사망원인별 사망률 주이, 2010-2020



❖ 악성신생물에 의한 사망률은 인구 10만명당 160.1명으로 심장질환에 비해 약 2.54배 높은 사망률을 보임

<출처 : 2020년 사망원인 통계결과\_통계청>

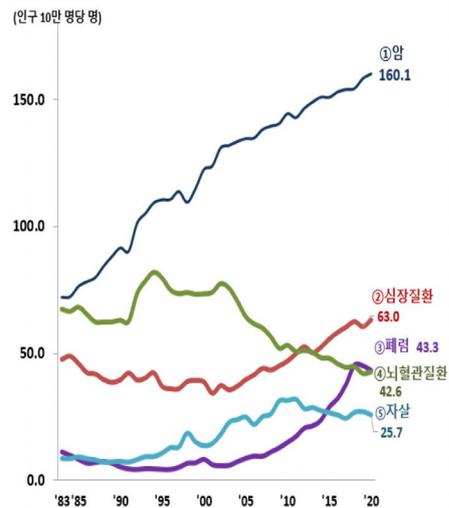


## 2. 암이란

### ◆ 2020년 우리나라 10대 사망원인 순위

순위	사망원인	사망률	'19년 순위대비
1	악성신생물(암)	160.1	-
2	심장 질환	63.0	-
3	폐렴	43.3	-
4	뇌혈관 질환	42.6	-
5	고의적 자해(자살)	25.7	-
6	당뇨병	16.5	-
7	알츠하이머병	14.7	-
8	간 질환	13.6	-
9	고혈압성 질환	11.9	(+1)
10	패혈증	11.9	(+1)

❖ 사망률 : 인구 10만 명당 명



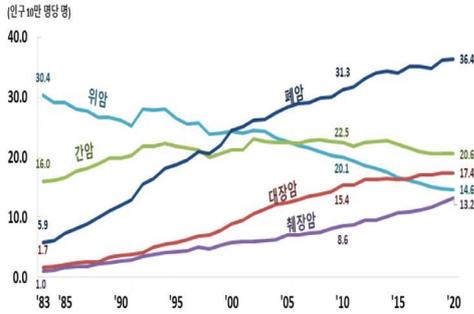
❖ 83년부터 현재까지 우리나라 사망원인 1순위가 암

<출처 : 2020년 사망원인 통계결과\_통계청>



## 2. 암이란

### ◆ 2020년 우리나라 암종별 발생 주위



<b>10대</b> 백혈병(0.7명), 뇌암(0.6명)	<b>50대</b> 간암(21.0명), 폐암(15.5명), 대장암(12.5명)
<b>20대</b> 백혈병(0.9명), 뇌암(0.5명)	<b>60대</b> 폐암(60.5명), 간암(41.8명), 대장암(27.5명)
<b>30대</b> 유방암(1.9명), 위암(1.8명), 간암(1.3명)	<b>70대</b> 폐암(189.7명), 간암(61.7명), 대장암(62.0명)
<b>40대</b> 간암(6.2명), 유방암(5.8명), 위암(4.8명)	<b>80세~</b> 폐암(329.9명), 대장암(182.9명), 위암(135.9명)

❖ 30대는 유방암, 40대, 50대는 간암, 60세 이상은 폐암 사망률이 가장 높음

<출처 : 2020년 사망원인 통계결과\_통계청>

## 3. 암 관련 국내·외 기구

### ◆ 국외 기구\_1

국제적 기구	특징	분류 기준 및 기타
IARC	<ul style="list-style-type: none"> <li>WHO 산하기구, 가장 널리 통용되는 발암성 물질 분류시스템</li> <li>역학연구/동물시험 기초, 전문가 의견 반영</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Group 1 : 인체발암성 물질</li> <li>Group 2A : 인체발암추정물질</li> <li>Group 2B : 인체발암가능물질</li> <li>Group 3 : 인체발암성 비분류 물질</li> <li>Group 4 : 인체 비발암성 추정물질</li> </ul>
GHS	<ul style="list-style-type: none"> <li>1992년 UN에서 채택</li> <li>화학물질의 체계적 분류와 유해위험 정보전달의 통일을 도모</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1급 : 인체 발암성 또는 발암성 추정 물질                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1A급 : 인체발암성이 있다고 알려짐</li> <li>- 1B급 : 인체발암성이 추정됨</li> </ul> </li> <li>2급 : 인체발암성 의심물질</li> </ul>
EU	<ul style="list-style-type: none"> <li>유럽공동체 시장 내에서 유통되는 유해물질의 분류, 포장, 라벨링 기준 통일을 위해서 시작</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acCac1 : 인체발암성이 알려진 물질</li> <li>acCac2 : 인체발암성이 있다고 간주되는 물질</li> <li>acCac3 : 인체발암 관련 정보가 충분하지 않지만 발암성이 있다고 추정되는 물질</li> </ul>

> IARC : 국제암연구소(International Agency of Research on Cancer, GHS : 세계조화시스템(Globally Harmonized System of Classification of Labeling of Chemicals)

> EU : 유럽연합(European Union)

### 3. 암 관련 국내·외 기구

#### ◆ 국외 기구\_2

국제적 기구	특징	분류 기준 및 기타
NTP	<ul style="list-style-type: none"> <li>미국 보건복지부 산하, 2년마다 보고서 발간</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K : 인간 발암성이 알려진 물질</li> <li>R : 합리적으로 인체 발암성이 예상 되는 물질</li> </ul>
EPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>자체 기준에 의한 발암성물질 분류 실시</li> <li>IARC, EU, GHS 등과 분류 체계가 유사</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Group A : 인체발암물질</li> <li>Group B : 인체발암 가능성이 높은 물질</li> <li>Group C : 인체발암 가능성이 있는 물질</li> <li>Group D : 인체발암성 물질로 분류할 수 없는 물질</li> <li>Group E : 사람에게 대한 비발암성물질</li> </ul>
ACGIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>근로자들에게 발암성 위험을 갖는 물질 및 공정에 관심을 갖고 5 단계로 분류</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A1 : 인체발암성 확인 물질</li> <li>A2 : 인체발암성 의심 물질(주정물질)</li> <li>A3 : 동물발암성 물질</li> <li>A4 : 발암성물질로 분류되지 않은 물질</li> <li>A5 : 인체발암성으로 의심되지 않은 물질</li> </ul>

- > NTP : 미국 국립독성연구원(National Toxicology Program), EPA : 미국 환경보호청(Environmental Protection Agency)
- > ACGIH : 미국 산업위생사 협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists)



### 3. 암 관련 국내·외 기구

#### ◆ 국내 기구

기구	분류	구분
고용노동부	1A	사람에게 충분한 발암성 증거가 있는 물질
	1B	시험동물에서 발암성 증거가 충분히 있거나, 시험동물과 사람 모두에서 제한된 발암성 근거가 있는 물질
	2	사람이나 동물에서 제한된 증거가 있지만, 구분 1로 분류하기에는 증거가 충분하지 않은 물질

#### ❖ 국내 발암물질 관리

- 국내에서의 발암물질 기준은 IARC 등 국제적 기준에 준용하여 사용
- 국내 상황을 고려한 발암위해성 평가의 핵심이 될 수 있는 국내 노출 수준에 대한 정보가 매우 부족
- 화학물질의 경우 유통량조사 자료가 있으나 화학물질 유통량조사 자료의 경우도 취급량 연간 100 kg 이상의 단일물질 또는 연간 1톤 이상의 혼합물질에 국한되어 있어 한계
- 국내에서는 사람 대상 발암위해성 평가 자료가 부족하여 대부분 국외 연구결과의 근거에 의존
- 포괄적인 발암위해성에 대한 평가서가 작성되어 있지 않아 특정 발암물질에 대한 근거기반의 정책 도출과 근로자에게 정보를 제공하기에도 어려움이 있다. 결론적으로 발암위해성 평가를 위한 체계적인 과정과 그 결과에 근거한 관리 및 규제방안이 없음



### 3. 암 관련 국내·외 기구

#### ◆ IARC 발암물질 분류

분류	의의	종류
Group 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>인간에게 암을 유발하는 것이 확실함</li> <li>인간에서 암유발의 인과관계가 충분한 경우</li> </ul>	121 agents
Group 2A	<ul style="list-style-type: none"> <li>인간에게 암을 유발할 개연성이 높음</li> <li>인간에서 증거가 제한적이거나 동물에서는 인과관계가 입증된 경우</li> </ul>	93 agents
Group 2B	<ul style="list-style-type: none"> <li>인간에게 암을 유발할 가능성이 있음</li> <li>인간에서 증거가 제한적이고 동물에서 인과관계 입증이 불충분한 경우</li> </ul>	320 agents
Group 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>인간에 대한 발암성을 분류할 수 없음</li> <li>인간 및 동물에서 증거가 부족한 경우</li> </ul>	501 agents
Group 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>인간에서 암을 유발하지 않을 개연성이 높음</li> <li>인간 및 동물에서 암을 유발하지 않는다는 증거가 충분한 경우</li> </ul>	

➢ 2022. 4.8 update.

➢ 약품 (pharmaceuticals), 생물학적 인자(biological agents), 금속, 비소, 분진 및 섬유(metals, arsenic, dusts and fibers), 방사선(radiation), 생활방식 요인 (lifestyle factors), 화학물질 및 관련 직업(chemical agents and related occupations) 등 6개 분야로 분류 하여 검토

### 4. 암발생 일반적인 원인

#### ◆ 대표적인 암의 원인\_1



❖ 흡연, 간접흡연

❖ 음주

- 알코올 섭취는 구강암, 인두암, 후두암, 식도암, 대장암, 간암, 유방암등의 위험을 높임
- 암발생위험도는 음주량에 비례하며, 특히 음주와 흡연을 동시에 할 경우 위험도가 증가

## 4. 암발생 일반적인 원인

### ◆ 대표적인 암의 원인\_2



#### ❖ 식습관

- 약 30%는 암이 식이 및 영양관 관련
- 과다염분 섭취, 고칼로리/고지방식
- 위암, 대장암, 유방암 등 유발

#### ❖ 감염

- 암 발생자 10명 중 1-2명은 만성 감염으로 암 발생
- B형간염바이러스(HBV), C형간염바이러스(HCV), 사람유두종바이러스(HPV), 헬리코박터(H. pylori)

#### ❖ 방사선 및 호르몬

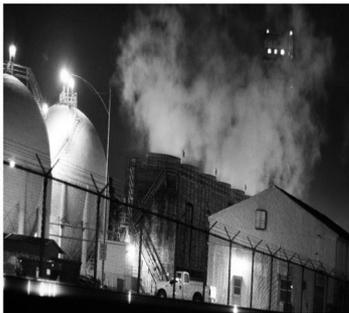
- 방사선은 염색체 절단과 전위 및 점돌연변이 유발
- 여성호르몬, 출산 및 폐경 등이 자궁내막암, 난소암, 유방암 발생 영향

✓ HBV : hepatitis B virus, HCV : hepatitis C virus

✓ HPV : human papillo virus, Helicobacter. pylori

## 4. 암발생 일반적인 원인

### ◆ 대표적인 암의 원인\_3



#### ❖ 직업적 노출

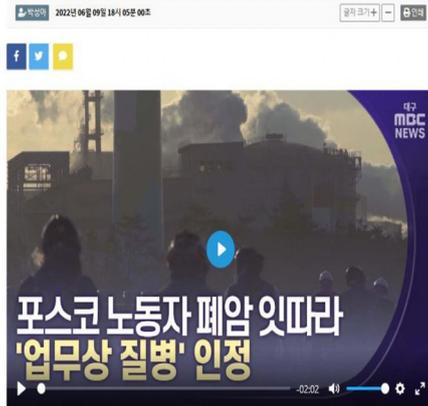
- 작업환경에서의 특정 화학성분에 대한 노출이 암의 원인이 됨
- **직업성 암**은 폐암이 가장 흔하며, 피부암, 요로계암, 비강암, 흉막암 등도 발생할 수 있음

## 5. 직업성 암

### ◆ 최근 직업성 암의 산재 인정

#### 포스코 노동자 폐암 잇따라... '업무상 질병' 인정

"오랫동안 탄분진과 코크스 오븐 배출물질 같은 유해 물질에 노출돼 업무와의 인과관계가 인정"



[https://dgmbc.com/article/\\_y-E\\_anNwrWyZETWid](https://dgmbc.com/article/_y-E_anNwrWyZETWid)



### 대경일보 포스코 노동자 폐암 진단 산재 인정

산안법 기자 | © 일력 2021.09.28. 20:21 | 100 댓글

#### 집단산청 4번째 "업무상 질병"



▲ 금속노조 포항지부 포스코지회 포스코사내(당정지회)가 지난 4월 13일 포스코 본사에서 직업성 질병 실태조사 촉구의 기자회견을 가지고 있다. /금속노조 포스코지회 제공

포스코에서 근무했던 한 노동자의 폐암 진단이 직업성질병으로 인정됐다.

28일 민주노총 금속노조 포스코지회에 따르면 근로복지공단 포항지사는 지난 9일 포스코 포항제철소에서 근무한 퇴직 노동자 A(74세)의 폐암을 '산업재해보상보험법 제37조 제1항 제2호에 따른 업무상 질병'으로 인정하고 통지했다.

A씨는 1972년 2월부터 2003년 9월까지 포항제철소 제1부 소결공정에서 근무하며 설비유동 점검 및 정비직업을 맡았다.

그는 또 업무 과정에서 각종 황광석, 사문암, 코크스 먼지 및 석면, 비스, 카드뮴, 크롬, 니켈 화합물, 벤젠, 다이옥신, 다환방향족탄화수소 등 유해물질에 30년간 노출된 것으로 조사됐다.

<http://www.dkilbo.com/news/articleView.html?idxno=345212>



## 5. 직업성 암

### ◆ 최근 직업성 암의 산재 인정

폐암 사망 급식실 조리원 첫 산재 승인

일력 : 2021.04.06 18:24 | 수정 : 2021.04.06 21:33 | 기획진 기자



백화자 경기도교육청 산업안전보건위원회 노동자위원(왼쪽)이 6일 오전 서울 서대문구 전국서비스산업노동자에서 열린 학교 급식실 직업성 암 예방 대책 마련 촉구 기자회견에서 발언하고 있다./연합뉴스

<https://www.khan.co.kr/national/national-general/article/202104061824001>



### 충북 학교급식실 종사자 폐암 산재인정...도내 두번째

송고시간 | 2022-03-24 18:32



#### 교육공무직본부 '직업성 암 예방 근본대책 마련해야'

(정주=연합뉴스) 전창해 기자 = 전국교육공무직본부 충북지부가 24일 학교 급식실 종사자의 직업성 암 발생을 막기 위한 대책 마련을 촉구했다.



학교 급식실 종사자 직업성 암 대책 촉구  
[연합뉴스 자료사진]

<https://www.yna.co.kr/view/AKR20220324169600064?input=1195m>



## 5. 직업성 암



### ◆ 암 환자의 고통

- 의료비 지출로 인한 **경제적 부담**
- 장기간의 노동능력 상실로 인한 **소득 감소 초래**
- 본인 뿐 아니라 **가정에 큰 영향**
- 더 나아가 **사회 전체의 노동력 상실 유발**
- 암 질환은 완치가 쉽지 않은 만큼 **예방이 중요**
- 암 발생 **원인과 발생기전을 이해해야 함**

## 5. 직업성 암

### ◆ 과거의 직업병과 현재의 직업병

- ❖ 1950년대와 1960년대가 광부의 진폐증, 소음성 난청의 직업병
- ❖ 1980년 대 말 원진레이온의 이황화탄소 중독, 1995년 전자부품회사의 집단 생식기계 장애
- ❖ 디메틸포름아미드(DMF), 트리클로로에틸렌(TCE), 노말-헥산 등에 의한 중독
- ❖ **과거 직업병 사례는 단기간 고농도 노출 또는 급성중독 노출에 의한 질병이 주요 이슈**
- ❖ 최근에는 **대기업에서 발생한 직업성 암 등 저농도 장기 노출로 인한 직업성 암이 사회적 이슈**
- ❖ 산업안전보건법에서는 근로자의 화학물질로 인한 건강장해예방을 위해 총 731종의 물질에 대해 노출기준을 설정 및 관리
- ❖ 이 중 발암성 물질은 129종으로 현재 우리나라에서 사용하고 있는 화학물질 종류가 4만4천여종을 감안하면 다수의 화학물질은 유해성 정보가 밝혀지지 않은 상태로 사용

## 5. 직업성 암

### ◆ 직업성 암 판정의 어려움\_1

- ❖ 2016년 고용노동부 보도자료에 휴대폰부품을 가공하는 소규모 사업장에서 일하는 노동자에서 고농도 메탄올 증기를 흡입하여 실명 위기에 처했다고 함.
- ❖ 이러한 메탄올 중독은 1901년대 처음으로 학계 보고 산업사회 초기에 주로 발생하였다가 이후 산업안전규제가 정착되면서 현대 사회의 선진국에서는 사라져 가고 있음
- ❖ 우리 사회에서 **직업성 중독이 사라져가는 것이 아니라 보고되지 않았기 때문에 보이지 않는 문제 일 수 있음**
- ❖ 직업성 암도 통계 추정치로 본다면 **매년 9,600여명이 직업성 암으로 추정되나 실제 직업성 암으로 인정되는 건수는 극히 일부**  
**분 뿐임**

## 5. 직업성 암

### ◆ 직업성 암 판정의 어려움\_2

- ❖ 직업성 암의 경우는 **잠복기가 길어** 근로자가 암이 발생하였을 때는 이미 **퇴직한 경우가 많음**
- ❖ 현직에 있더라도 과거의 취급물질과 작업환경이 많이 변하여 과거 10년, 20년 전 노출물질과 노출량을 평가하는 것에는 많은 자료 검토, 재현, 주장이 수반되어야 하는 등 발암물질 노출유무
- ❖ **노출량 파악이 어려워 업무 관련성 입증에 어려움**
- ❖ 업무관련성 판정 시에도 **논란이 있을 수 있음**

## 5. 직업성 암

### ◆ 연도별 직업성 암 요양결정 현황(2015~2018)

	전체		승인		불승인	
	건	(%)	건	(%)	건	(%)
2015	177	100	83	46.9	94	53.1
2016	203	100	113	55.7	90	44.3
2017	292	100	178	61.0	114	39.0
2018	279	100	205	73.5	74	26.5
전체	951	100	578	60.8	373	39.2

※ 승인에는 일부 승인이 포함(일부승인 2015년 1건, 2017년 5건, 2018년 2건)

- ❖ 2015년에 177건에서 2018년에 279건으로 점차 증가
- ❖ 승인을 역시 2015년 46.9%에서 2018년 73.5%로 증가

<출처 : 직업성 암 요양결정 사례 및 판례분석연구(근로복지공단, 2019)>



## 5. 직업성 암

### ◆ 직업성 암 신청 상병별 요양결정 현황(2015~2018)

(표 4-3) 직업성 암 신청상병별 요양결정 현황(2015~2018)

	전체		승인		불승인	
	건	(%)	건	(%)	건	(%)
1 C34 기관지 및 폐의 악성 신생물	534	(56.2)	430	(80.5)	104	(19.5)
2 C92 골수성 백혈병	48	(5.1)	21	(43.8)	27	(56.3)
3 C45 종피종	31	(3.3)	25	(80.7)	6	(19.4)
4 C22 간및간내 담관의 악성 신생물	26	(2.7)	0	(0.0)	26	(100.0)
5 C78 호흡 및 소화기관의 이차성 악성 신생물	17	(1.8)	13	(76.5)	4	(23.5)
6 C50 유방의 악성 신생물	16	(1.7)	2	(12.5)	14	(87.5)
7 C91 림프성 백혈병	15	(1.6)	9	(60.0)	6	(40.0)
8 C71 뇌의 악성 신생물	14	(1.5)	2	(14.3)	12	(85.7)
9 C85 기타 및 상세불명 유형의 비호지킨림프종	13	(1.4)	6	(46.2)	7	(53.9)
10 C16 위의 악성 신생물	12	(1.3)	1	(8.3)	11	(91.7)
11 C83 비소포성 림프종	11	(1.2)	3	(27.3)	8	(72.7)
12 D46 골수형성이상증후군	10	(1.1)	8	(80.0)	2	(20.0)
13 C73 갑상선의 악성 신생물	9	(1.0)	0	(0.0)	9	(100.0)
14 C90 다발골수종 및 악성 형질세포신생물	9	(1.0)	3	(33.3)	6	(66.7)
15 C95 상세불명 세포형의 백혈병	8	(0.8)	2	(25.0)	6	(75.0)
16 D61 기타 무형성빈혈	7	(0.7)	3	(42.9)	4	(57.1)
17 C11 비인두의 악성 신생물	6	(0.6)	3	(50.0)	3	(50.0)
18 C18 결장의 악성 신생물	6	(0.6)	0	(0.0)	6	(100.0)
19 C25 췌장의 악성 신생물	6	(0.6)	0	(0.0)	6	(100.0)
20 C32 후두의 악성 신생물	6	(0.6)	3	(50.0)	3	(50.0)
21 C67 방광의 악성 신생물	6	(0.6)	3	(50.0)	3	(50.0)
22 C24 담도의 기타 및 상세불명 부분의 악성 신생물	5	(0.5)	0	(0.0)	5	(100.0)
23 C64 신우를 제외한 신장의 악성 신생물	5	(0.5)	1	(20.0)	4	(80.0)
24 C88 악성 면역중식성 질환	5	(0.5)	2	(40.0)	3	(60.0)
25 D05 유방의 제자리암종	5	(0.5)	0	(0.0)	5	(100.0)

주 : 승인에는 일부 승인이 포함(일부승인 C34 4건, D46 1건)

- \*기관지 및 폐의 악성 신생물(C34)가 56.2%(951건 중 534건)로 절반 이상 차지하는 등 가장 높음

<출처 : 직업성 암 요양결정 사례 및 판례분석연구(근로복지공단, 2019)>



## 5. 직업성 암

### ◆ 직업성 암 인정 기준

산업재해보상보험법 시행령 [별표 3] 업무상 질병에 대한 구체적인 인정 기준(제34조제3항 관련) <개정 2019. 7. 2.>

#### 10. 직업성 암

- 가. 석면에 노출되어 발생한 폐암, 후두암으로 다음의 어느 하나에 해당하며 10년 이상 노출되어 발생한 경우
- 1) 가슴막반(흉막반) 또는 미만성 가슴막비후와 동반된 경우
  - 2) 조직검사 결과 석면소체 또는 석면섬유가 충분히 발견된 경우
- 나. 석면폐증과 동반된 폐암, 후두암, 악성중피종
- 다. 직업적으로 석면에 노출된 후 10년 이상 경과하여 발생한 악성중피종
- 라. 석면에 10년 이상 노출되어 발생한 난소암
- 마. 니켈 화합물에 노출되어 발생한 폐암 또는 코안·코결막[부비동(副鼻洞)]암
- 바. 콜타르 피꺼기(coal tar pitch, 10년 이상 노출된 경우에 해당한다), 라돈-222 또는 그 붕괴물질(지하 등 환기가 잘 되지 않는 장소에서 노출된 경우에 해당한다), 카드뮴 또는 그 화합물, 베릴륨 또는 그 화합물, 6가 크롬 또는 그 화합물 및 결정형 유리규산에 노출되어 발생한 폐암
- 사. 검댕에 노출되어 발생한 폐암 또는 피부암

- 아. 콜타르(10년 이상 노출된 경우에 해당한다), 정제되지 않은 광물유에 노출되어 발생한 피부암
- 자. 비소 또는 그 무기화합물에 노출되어 발생한 폐암, 방광암 또는 피부암
- 차. 스프레이나 이와 유사한 형태의 도장 업무에 종사하여 발생한 폐암 또는 방광암
- 카. 벤지딘, 베타나프틸아민에 노출되어 발생한 방광암
- 타. 목재 분진에 노출되어 발생한 비인두암 또는 코안·코결막암
- 파. 0.5피피엠 이상 농도의 벤젠에 노출된 후 6개월 이상 경과하여 발생한 급성·만성 골수성 백혈병, 급성·만성 림프구성백혈병
- 하. 0.5피피엠 이상 농도의 벤젠에 노출된 후 10년 이상 경과하여 발생한 다발성골수종, 비호지킨림프종. 다만, 노출기간이 10년 미만이라도 누적노출량이 10피피엠·년 이상이거나 과거에 노출되었던 기록이 불분명하여 현재의 노출농도를 기준으로 10년 이상 누적노출량이 0.5피피엠·년 이상이면 업무상 질병으로 본다.

## 5. 직업성 암

### ◆ 직업성 암 인정 기준

- 거. 포름알데하드에 노출되어 발생한 백혈병 또는 비인두암
- 너. 1,3-부타디엔에 노출되어 발생한 백혈병
- 더. 산화에틸렌에 노출되어 발생한 림프구성 백혈병
- 러. 염화비닐에 노출되어 발생한 간혈관육종(4년 이상 노출된 경우에 해당한다) 또는 간세포암
- 머. 보건의료업에 종사하거나 혈액을 취급하는 업무를 수행하는 과정에서 B형 또는 C형 간염 바이러스에 노출되어 발생한 간암
- 버. 엑스(X)선 또는 감마(γ)선 등의 전리방사선에 노출되어 발생한 침샘암, 식도암, 위암, 대장암, 폐암, 뼈암, 피부의 기저세포암, 유방암, 신장암, 방광암, 뇌 및 중추신경계암, 갑상선암, 급성 림프구성 백혈병 및 급성·만성 골수성 백혈병

- 화학물질에 대한 흡수경로는 호흡기계, 피부 소화기계 등
- 화학물질의 물리 화학적 특성, 취급형태, 발생형태에 따라 흡수경로 달라짐
- 작업장의 화학물질은 액체 혹은 고체상태 정형화되어 있거나
- 혹은 일정한 부분이 변해서거나 이탈되어 공기 중이나 다른 물체에 부착
- 대부분의 화학물질은 공기 중에 가스와 증기, 흡입성 입자로 존재하는 것은 호흡기계를 통해 근로자의 몸으로 흡수
- 호흡기계는 인체에 대한 화학물질의 가장 중요한 흡수경로이며 알지 못하는 사이에 흡입되는 경우가 많음
- 화학물질에 대한 유해성 위험성 평가에 있어 호흡기 노출에 의한 영향 평가는 필수적

## 5. 직업성 암



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 화학물질의 종류와 소비량

- ❖ 전세계적으로 8천8백만종의 화학물질 개발, 12만종의 화학물질이 상업적으로 유통되고 있으며, 국내에서는 약 4만4천여종물질 유통
- ❖ 과학기술의 발달에 따라 전 세계적으로 삶의 질 향상을 위해 사용되는 화학물질의 종류와 소비량이 기하급수적으로 증가
- ❖ 산업과 생활에 사용된 화학물질은 다양한 경로를 거쳐 환경으로 유입하여 인간 건강 및 생태계에 영향
- ❖ 상업적으로 사용되는 화학물질의 잠재적 유해성을 확인하고 안전확보를 위해 1998년부터 OECD, US EPA 등을 주축으로 대량으로 생산 및 유통되는 대량생산화학물질에 대한 유해성 조사
- ❖ 국내에서도 환경부 주관으로 대량생산화학물질의 초기위해성평가를 수행하고 있음
- ❖ ‘화평법’ 및 ‘화관법’ 으로 인해 화학물질에 대한 유위해성 자료 필요

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성연구의 중요성\_1

- ❖ 냉장고 부품을 생산하는 두성산업은 엘지전자 협력업체로 제품을 세척하는 과정에 **트리클로로메탄**을 사용 16명이 화학물질 중독
- ❖ 트리클로로메탄 발암가능성이 있으며 흡입 및 피부 접촉을 통해 중추신경 장애, 위 간 신장 독성과 피부 점막자극을 유발할 수 있음
- ❖ **빠르게 세척하기 위해 휘발성이 좋은 물질을 사용**

### "창원 두성산업 화학물질 중독사고, 철저히 수사해야"

민주노동 경남본부 "사업주 구속 처벌" 촉구... 고용노동부, 압수수색 벌여

22.02.18 13:14 최종 업데이트 22.02.18 13:26 윤성호(jnews) ▼

좋아요 5개 | + 크게 | - 작게 | @인쇄 | URL복사하기 | ☆ 스크랩 | f 0 | t 0 | s 0

본문듣기 | 원고료로 응원하기



▲ 창원 필용동 두성산업에서 노동자들이 화학물질에 집단 중독되는 사고가 발생한 가운데, 민주노동 경남본부는 18일 창원고용노동지청 앞에서 기자회견을 열어 철저한 수사를 촉구했다.

<출처>

[http://www.ohmynews.com/NWS\\_Web/View/at\\_pg.aspx?CNTN\\_CD=A0002811549&CMPT\\_CD=P0010&utm\\_source=naver&utm\\_medium=newsearch&utm\\_campaign=naver\\_news](http://www.ohmynews.com/NWS_Web/View/at_pg.aspx?CNTN_CD=A0002811549&CMPT_CD=P0010&utm_source=naver&utm_medium=newsearch&utm_campaign=naver_news)



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성연구의 중요성\_2

- ❖ 자동차 부품제조업체인 대흥알엔티에서 근로자 13명이 세척제에 있는 화학물질인 **트리클로로메탄**에 노출돼 급성중독 증상을 보임
- ❖ 흡입에 의한 급성중독으로 작업장에 국소배기장치 등에 법적 안전설비를 제대로 갖추지 않음
- ❖ 이들 **급성중독이지만 증기에 의한 흡입노출이라는 공통점이 있음**

뉴스룸 | 최신기사

### 노동부, '급성중독' 대흥알엔티 중대재해처벌법 위반

송고시간 | 2022-06-16 15:14



한지은 기자  
기자채널



급성중독 대흥알엔티 압수수색

[연합뉴스 자료사진]

<출처> <https://www.yna.co.kr/view/AKR20220616123700052?input=1195m>



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성연구의 중요성\_3

- ❖ **가습기살균제 사고는 세계적으로도 유례없는 생활용품에 의한 대규모의 환경참사**
- ❖ 2011년 4월에 서울시내 한 대학병원 감염관리실의 신고로 인한 질병관리본부의 역학조사를 시작으로,
- ❖ 가습기살균제의 인체 건강손상, 특히 폐손상과의 연관성에 대한 연구들이 수행
- ❖ 2011년 11월에 정부는 최초의 병원기 반 환자-대조군 연구와 쥐를 대상으로 한 흡입독성 시험 예비결과를 근거로 하여 추가적인 피해 발생을 막기 위해 가습기살균제를 시중에서 회수하고 유통되지 못하도록 하는 조치

## 6. 흡입독성연구

구분	합계	폐질환 <sup>2</sup> 1, 2 단계 판정	태아 피해 인정	전식피해 인정	중복 피해 인 정	개정 특별법 시행 후 <sup>1</sup>	생존, 사망	피해인정자 계
합계 (접수기간)	7,737	489	28	485	(19)	3,131	생존 : 5,958 사망 : 1,779 (철회자 198명 포함)	
1차 피해조사 (11.11.11~13.6.30)	361	175					생존 : 244 사망 : 117	
2차 피해조사 (14.4.11~14.10.10)	169	53			태아(4)		생존 : 120 사망 : 49	
3차 피해조사 (15.2.6~15.12.31)	752	84	28	485	전식(15)		생존 : 658 사망 : 94 (철회자 83명 포함)	4,114
4차 피해조사 (16.4.25~20.9.24)	5,598	177					생존 : 4,196 사망 : 1,402 (철회자 114명 포함)	
5차 피해조사 (20.9.25~)	857	-	-	-	-	3,131	(철회자 1명 포함)	

❖ <sup>1</sup> 가습기 살균제 개정 특별법 시행 이후 폐질환 단계 구분 제도 폐지 및 기타 구제급여, 특별구제계정 대상자를 피해 인정자로 통일

❖ <sup>2</sup> 가습기 살균제 피해 단계 : 가습기 살균제로 인한 폐질환 여부를 환경노출, 조직병리, 영상, 임상 자료 등을 종합 검토, 4단계 판정. 1단계: 거의 확실/2단계: 가능성 높음

❖ <sup>3</sup> 판정 진행중

<출처 : 환경부(3,4차 건강피해 신청자 중 신청 철회자 197명 제외, 재심사 결과 반영)  
<한국환경산업기술원, 가습기 살균제 피해지원 종합포털>

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 국내 흡입독성연구기관

구분	산업안전보건연구원	안전성평가연구소	한국건설생활환경시험연구원	한국환경공단
개요	2015년 12월 국내최초설립한 발암성흡입독성시험기관	2008년 전북 정읍에 설립	2010년 8월 설립, 급성/아급성/아만성 흡입 GLP시설을 구축하고 있음	화평법 및 생활화학제품안전법에 따른 국내화학기업들의 화학물질 등록을 지원하기 위해 구축
운영특징	민간수탁 받지 않고 자체적으로 시험물질 선정 운영	국가지원연구와 민간수탁으로 구성, 최근 나노물질, 초미세물질과 함께 살균제 성분 독성평가	국가지원연구와 민간수탁으로 구성, 가습기살균제 관련 실험 수행	국가 연구가 주될 것
시험대상물질	직업병 관련 화학물질	의약품, 농약, 살생제, 생활용품	화장품, 건강기능식품 등	화평법 등록 대상 및 살생제 등
시험물질 선정	자체 선정	-	-	-

❖ 최근 민간기업으로 (주)우정바이오가 있음(2021년)

<출처> 산화학물질 흡입독성 연구의 사회적 가치실현을 위한 중장기 로드맵 개발 (2019)



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성시험의 역할

❖ 화학물질의 흡입노출에 대한



## 6. 흡입독성연구

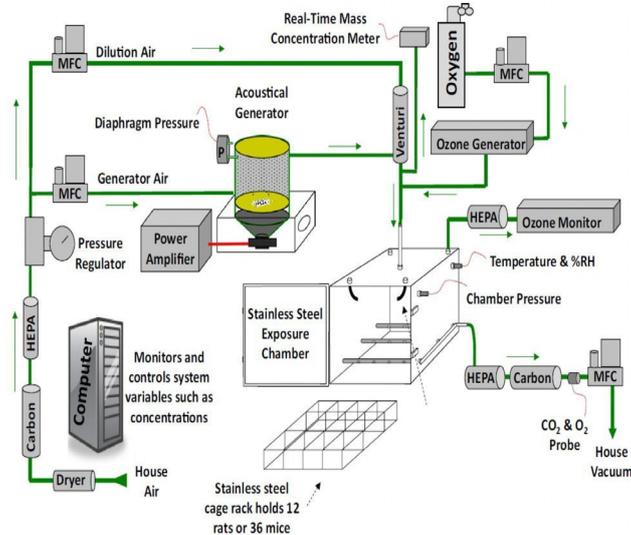
### ◆ 흡입독성 시험자료 부족

- ❖ 작업환경에서 화학물질 노출은 대부분 호흡기노출이나, 경구독성시험보다 수행하기 어렵고 비용이 많이 소모
- ❖ 경구독성시험자료가 있다면 추가로 흡입독성시험자료를 요구하고 있지 않음
- ❖ 이론적 생체흡수량을 이용하여 유해성을 추정하여 평가
- ❖ 흡입독성연구를 수행하기 위한 전문인력의 부족
- ❖ 이용할 수 있는 흡입독성자료가 거의 없음

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성시험이란

- ❖ 흡입챔버를 이용해 실험동물에 화학물질을 노출시켜 농도, 발암성 유무, 표적장기, 유해농도 등 실험동물에 나타나는 영향을 확인하는 독성 시험



<출처> Transcriptomics of single dose and repeated carbon black and ozone inhalation co-exposure highlight progressive pulmonary mitochondrial dysfunction(2021)

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성 시험자료 생산의 어려움\_1

- ❖ 인간과 설치류의 폐의 해부학적 차이
  - 사람은 호흡기관지와 대칭적구조로 화학물질 및 입자의 침착이 발생
- ❖ 랫드의 기도 직경은 사람보다 작다
  - 고체 에어로졸의 화학물질이 사람에게 무독성인 경우에도 최고 노출 용량은 랫드의 기도를 막아 죽음을 초래 할 수 있음
- ❖ 사람은 비강 및 구강 호흡, 랫드는 비강 호흡
- ❖ 복합적인 대사 방식 차이
- ❖ 설치류는 자신을 보호하기 위해 반사반응(reflex reaction)으로 화학물질 노출을 제한 할 수 있음

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성 시험자료 생산의 어려움\_2

- ❖ OECD에서도 중간 차이와 흡입독성시험 예측가능성이 어려운 영향을 알고 있음
- ❖ 이 후 급성흡입독성을 결정하기 위한 새로운 시험범위 최근 검증 및 OECD 채택을 위해 제출
- ❖ 급성흡입독성의 대체시험법 개발은 가능할 것으로 보이나 만성흡입독성은 불가능할 것이며 특히, 발암성흡입독성시험은 더욱 어려움

Contents lists available at ScienceDirect

**Science of the Total Environment**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/scitotenv](http://www.elsevier.com/locate/scitotenv)

---

Evaluation of potential toxicity of polyethylene microplastics on human derived cell lines

Ravi Gautam<sup>a,1</sup>, JiHun Jo<sup>a</sup>, Manju Acharya<sup>a</sup>, Anju Maharjan<sup>a</sup>, DaEun Lee<sup>a</sup>, Pramod Bahadur K.C.<sup>b</sup>, ChangYul Kim<sup>b</sup>, KilSoo Kim<sup>c,d</sup>, HyoungAh Kim<sup>e</sup>, Yong Heo<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of occupational health, College of Bio and Medical Sciences, Daegu Catholic University, Gyeongsan 38430, Republic of Korea  
<sup>b</sup> Graduate School Department of Toxicology, Daegu Catholic University, 38430 Gyeongsan, Republic of Korea  
<sup>c</sup> Preclinical Research Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Center, 41061 Daegu, Republic of Korea  
<sup>d</sup> College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, 41566 Daegu, Republic of Korea  
<sup>e</sup> College of Medicine, Department of Preventive Medicine, The Catholic University of Korea, 06591 Seoul, Republic of Korea

---

**HIGHLIGHTS**

- Polyethylene microplastics with single or double  $\mu\text{m}$  size were cytotoxic to epithelial cell lines at high concentrations.
- Polyethylene microplastics induced nitric oxide and generated reactive oxygen species in cell lines independently of size.
- Polyethylene microplastics modulated proinflammatory cytokines production at keratinocyte and immune cell lines.

**GRAPHICAL ABSTRACT**

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 인제 실험?!



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 그림에도 불구하고 흡입독성시험의 필요성\_1

- ❖ 이황화탄소 중독, 망간중독, 석면에 의한 직업성 암 등의 경우 실제 질병이 발생한 후에야 경각심을 갖게 되었음
- ❖ 이는 치료에 대한 사회적 비용 증가 및 근로자와 가족의 큰 고통 수반
- ❖ 따라서 화학물질의 안전한 사용을 위해서는 유해성 정보를 파악해야 함
- ❖ 특히 화학물질의 주된 노출경로가 호흡기이므로 흡입독성시험에 대한 DB 구축은 반드시 필요할 것으로 보임
- ❖ 직업성 암의 56.2%가 호흡기 관련으로 발암성흡입독성시험의 수행도 필요함
- ❖ 가슴기 살균제 사건은 화학물질의 유해성평가에 흡입독성의 중요성을 보여주고 있어 흡입독성연구 필요성에 대한 사회적 공감대가 만들어지고 있음
- ❖ 그 결과, 우리 세대 뿐만 아니라 다음 세대, 그 다음 세대까지 활용할 수 있음

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 그림에도 불구하고 흡입독성시험의 필요성\_2

- ❖ 최근 나노물질연구 및 개발이 활발하게 진행됨
- ❖ 나노물질은 대부분은 호흡기로 흡수되어 폐에 영향을 주기 때문에 경구독성시험자료로는 유해성 평가가 어려움

frontiers  
in Toxicology

ORIGINAL RESEARCH  
published: 20 May 2021  
doi: 10.3389/ftox.2021.549556



### Prediction of Skin Sensitization Potential of Silver and Zinc Oxide Nanoparticles Through the Human Cell Line Activation Test

Ravi Gautam<sup>1</sup>, SuJeong Yang<sup>1</sup>, Anju Maharjan<sup>1</sup>, JiHun Jo<sup>1</sup>, Manju Acharya<sup>1</sup>, Yong Heo<sup>1,2\*</sup> and ChangYul Kim<sup>2\*</sup>

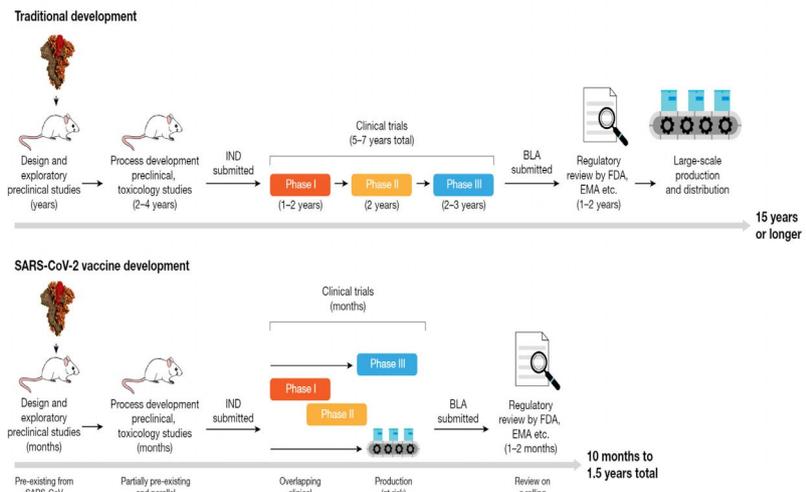
<sup>1</sup> Department of Occupational Health, College of Bio and Medical Sciences, Daegu Catholic University, Gyeongsan, South Korea, <sup>2</sup> Department of Toxicity Assessment, The Graduate School of Medical and Health Industry, Daegu Catholic University, Gyeongsan, South Korea



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 코로라19 백신 개발 속도

- ❖ 바이러스 염기서열 분석 기술
- ❖ 고해상도 이미징기술
  - 바이러스-세포 결합부위 확인
- ❖ 다양한 백신 플랫폼 기술
  - mRNA, DNA, 바이러스 벡터 등
- ❖ 신속한 선별 능력
- ❖ 방대한 후보물질/임상시험 데이터
  - 컴퓨팅 통한 신속한 용도 재창출



<출처: Nature, SARS-CoV-2 vaccines in development, 2020.09>



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성시험방법에 대한 신뢰성 확보\_1

#### ❖ 시험방법에 대한 신뢰성

- ▶ 챔버노출의 신뢰성 확보 : 노출되는 물질의 특성 분석 적합한 노출 방법 선정 및 재현성 있는 노출
- ▶ 노출 농도 선정 : 만성 발암성 시험의 경우 노출 농도에 따라 같은 물질이어도 결과가 다르게 나타날 수 있음
- ▶ 기관지폐포세척액(BALF, Bronchoalveolar lavages) 분석 : 표준화된 샘플링
- ▶ Historical data 확보 : 대조군에 대한 신뢰성 있는 historical data 확보

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 흡입독성시험방법에 대한 신뢰성 확보\_2

#### ❖ 시험대상 물질 우선순위 결정

- ▶ 화학물질 유해성 분류 관리를 위해 유해성 위험성 평가가 필요한 유해인자
- ▶ 노출 시 변이원성, 흡입독성, 생식독성 발암성 등 근로자의 건강자해 발생이 의심되는 유해인자
- ▶ 그 밖에 사회적 물의를 일으키는 등 유해성 위험성 평가가 필요한 유해인자
- ▶ 국내외 연구기관의 GLP 수준 독성시험결과가 없는 물질
- ▶ 취급 근로자수가 많은 물질
- ▶ 국내 유통량이 많은 물질
- ▶ 물리적 특성이 흡입노출 위험을 가중시키는 물질 및 흡입독성시험이 가능한 물질
- ▶ 특히 발암성 흡입독성실험은 2년 동안 많은 인력과 경비를 필요하므로 발암예측력이 높은 시험물질의 선정이 매우 중요

## 6. 흡입독성연구

### ◆ 산업보건의 인식변화

- ❖ 2000년대 이후 산업보건에 대한 우리사회의 인식이 증가하면서 산업보건의 영역에서 미리 예측해야 하는 범위는 점점 넓어짐
- ❖ 급성중독 질환으로 근로자가 쓰러질 상황은 드문 세상이 되었음
- ❖ 대부분의 사업장에서 문제가 되는 것은 저농도 노출에서도 오랫동안 일할 때 다양하게 나타날 수 있는 신체의 영향을 예방 할 수 있는가임
- ❖ 더불어 오랜 기간 뒤에도 건강상에 별 문제가 없는가가 중요, 만성 직업성 질환은 사전에 예측되어야 실질적인 예방이 가능

한국환경보건학회지, 제46권 제6호(2020)  
J Environ Health Sci. 2020; 46(6): 667-675

pISSN: 1738-4087 eISSN: 2233-8616  
https://doi.org/10.5668/JEHS.2020.46.6.667

韓國環境保健學會誌  
Journal of Environmental Health Sciences

pISSN 1738-4087 eISSN 2233-8616  
J Environ Health Sci. 2022; 48(2): 109-115  
https://doi.org/10.5668/JEHS.2022.48.2.109

원저 Original articles

Original Article

#### 실험동물 랫드를 이용한 미세먼지 기도노출에 따른 호흡기계 독성에 대한 마늘의 예방효과 탐색

이윤범\* · 김근우\* · 송영민\* · 한영훈\* · 허창수\* · 이지선\*\* · 김민희\*\* ·  
손혜영\*\* · 이기용\*\* · 허용\*\*\* · 김창열\*\*\*

\*대구가톨릭대학교 의료보건산업대학원 화학물질독성평가학과, \*\*대구가톨릭대학교 GLP센터,  
\*\*\*대구가톨릭대학교 바이오메디칼대학 산업보건학과

#### 폴리에틸렌 미세플라스틱의 임신 마우스 위내 투여 및 기도 점적에 따른 신생아 간독성 평가

김근우 · 김창열\*

대구가톨릭대학교 의료보건산업대학원 화학물질독성평가학과

#### Evaluation of Liver Toxicity of Neonates Following Intragastric Administration or Intratracheal Instillation of Polyethylene Microplastics to Pregnant Mice

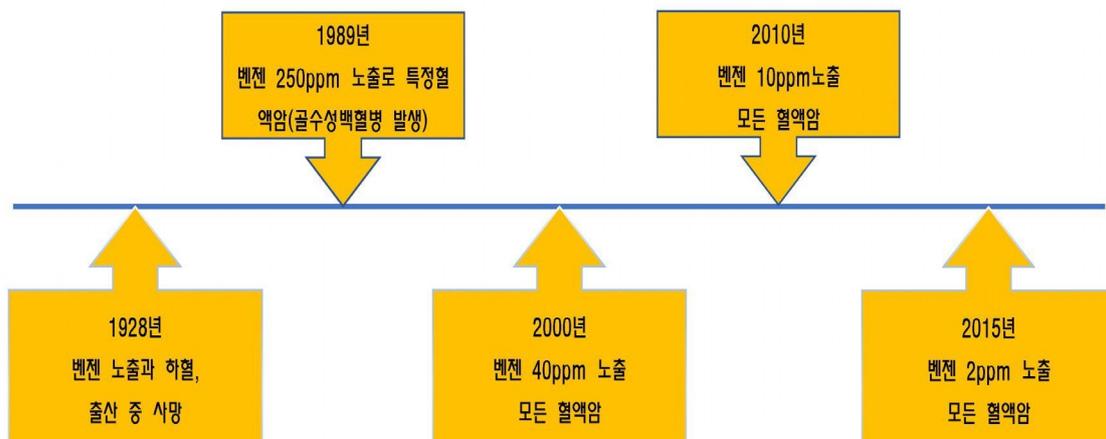
GeunWoo Kim and ChangYul Kim\*

Department of Toxicity Assessment, Graduate School of Medical and Health Industry, Daegu Catholic University



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 벤젠과 혈액암 연구



▶ 연구가 진행 될수록 더 낮은 노출, 더 다양한 암에 대한 연관성이 밝혀짐

<출처 : 우리나라 업종별 직업성 암 분석결과가 주는 의의(연세대 의대 윤진하)>



## 6. 흡입독성연구

### ◆ 안젤이



➢ 안전제일



➢ 안젤이 기본동작



➢ 인사



감사합니다



## II. 인체 유해인자의 흡입독성 연구

안전성평가연구소 이규홍 단장



# 인체 유해인자의 흡입독성연구: 대기 환경 중 가습기살균제, 미세먼지, 나노플라스틱 등



연구단장, 흡입독성연구단, 안전성평가연구소  
교수, 인체 및 환경 독성학, University of Science & Technology)  
센터장, 가습기살균제 보건센터 (환경부지정)



## 이규홍 (Ph.D., 흡입독성학자)

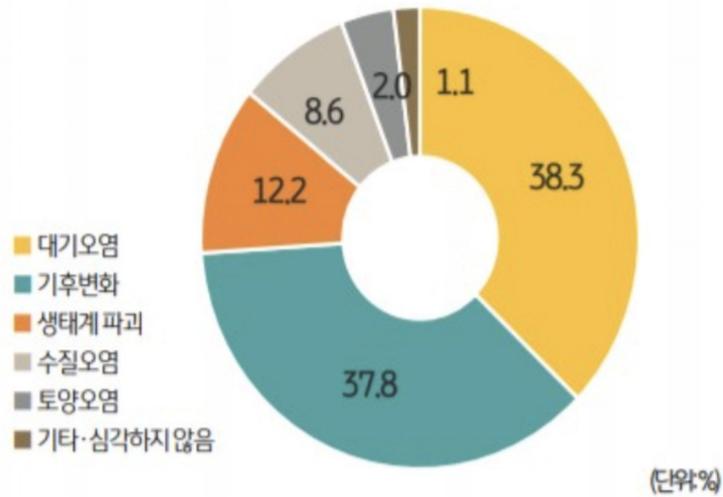
- > 연구단장, 인체유해인자 흡입독성연구단 (안전성평가연구소)
- > 교수, 인체 및 환경 독성학 (UST, 한국과학기술연합대학원)
- > 센터장, 독성평가분야 가습기살균제 보건센터, 환경부 지정
- > 환경이슈대응위원회 위원장, 환경독성보건학회

- > **흡입독성:** 가습기살균제, 미세먼지, 미세플라스틱 등
- > **호흡기질환:** 천식, 폐섬유화, COPD, 치료제, 건강기능식품



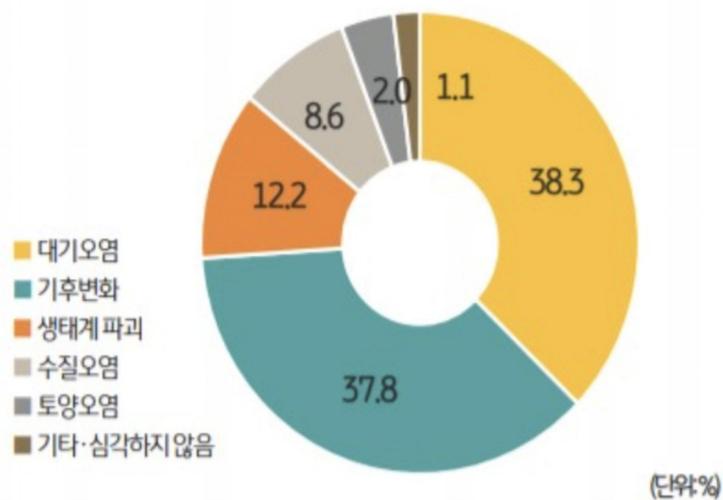
## 환경 문제

소비자는 대기오염과 기후변화를  
가장 심각한 환경 문제로 생각



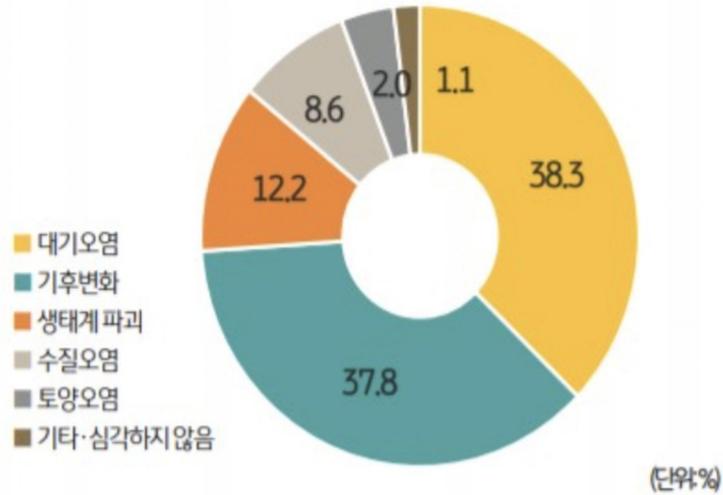
## 환경 문제

소비자는 대기오염과 기후변화를  
가장 심각한 환경 문제로 생각



## 환경 문제

소비자는 대기오염과 기후변화를 가장 심각한 환경 문제로 생각



## 인류의 생존과 지속

환경문제 대응 뉴 패러다임 등장  
“생존 가능성 (Survivability)”

2020 INNOCENT TREND REPORT



# 무엇을 걱정하나?

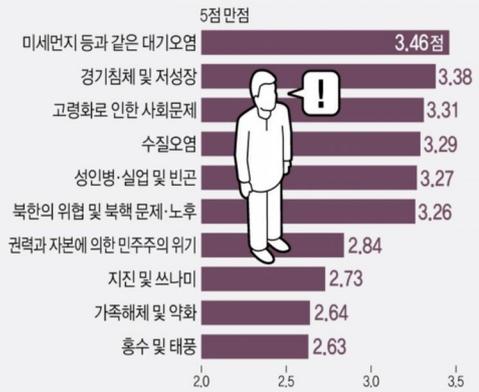
## 2019년 7대 환경사건 선정



▲ (자료=부산환경운동연합)

### 국민이 불안을 느끼는 가장 큰 위험 요소는

2017년, 성인 3,839명 대상 조사 결과

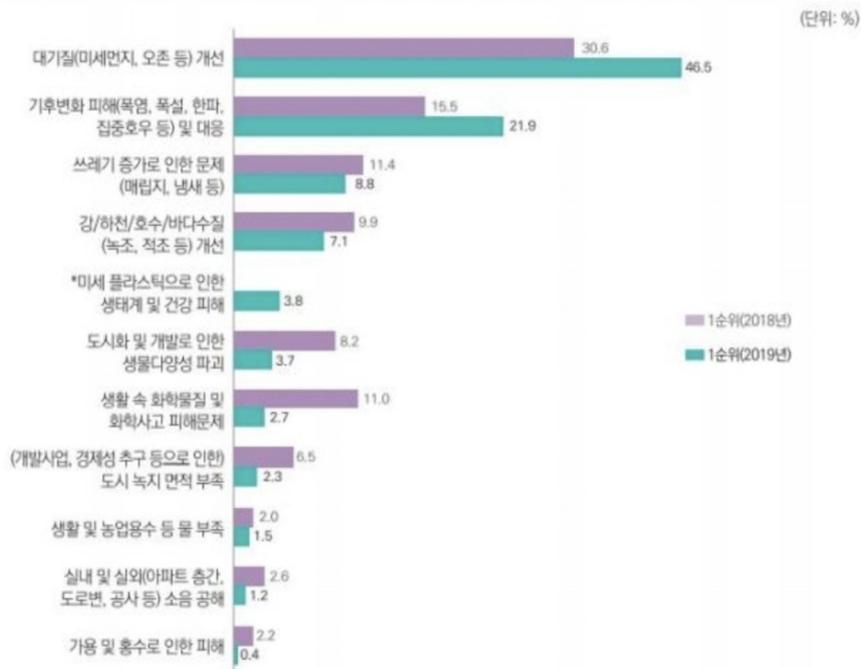


자료/ 한국보건사회연구원

연합뉴스

# 무엇을 걱정하나?

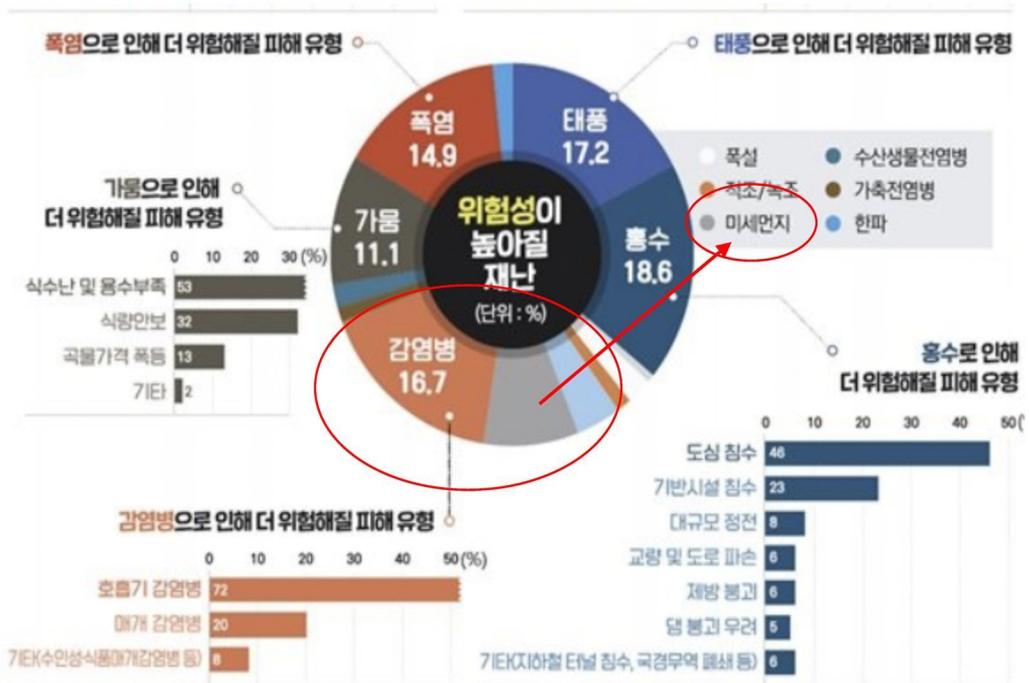
그림 13. 가장 시급하게 해결해야 할 환경문제



# 기후변화



# 국립재난안전연구원, 2021



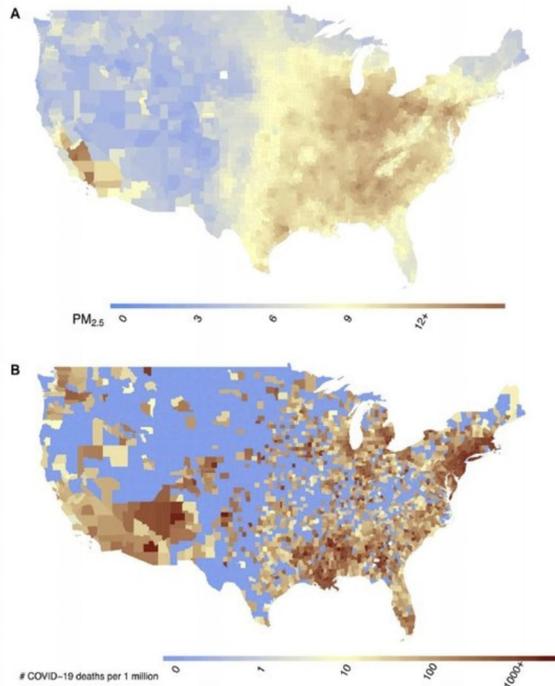
# 대기 변화



# 신종 감염병



## 미세먼지와 코로나19 바이러스



코로나19 바이러스와 대기오염, 초미세먼지 농도(A)와 인구 100만 명 당 코로나19 사망률(B) 비교, 자료:하버드대 T.H. 찬 공중보건대학원.

## 환경이슈에 대한 독성학적 대응

### \* 환경이슈

- 기후변화
- 대기환경 변화: 미세먼지, 오존, SOx, NOx, 암모니아, VOCs
- 생활환경 속 화학물질의 노출
- 신종감염병
- 대기중 미세 플라스틱

### \* 독성학적 대응 이슈

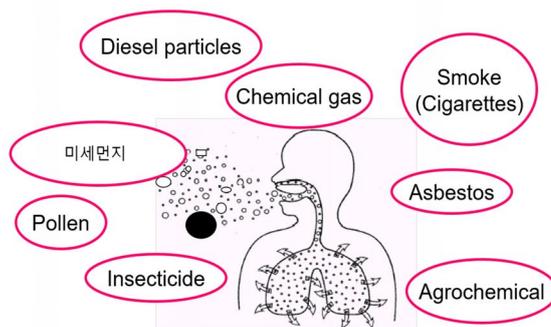
- 각종 대기환경이 미치는 인체 건강에의 위협
- 각종 대기환경이 인체의 독성 감수성에 미치는 영향
- 각종 대기환경이 인체 감염감수성에 미치는 영향



## 흡입독성 연구의 중요성

### □ 흡입독성물질

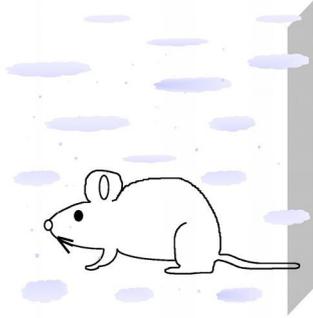
- 대기오염, 산업 및 상업용 화학물질, 제품을 포함 다양
- 흡입은 사람의 주요 노출 경로, 비자발적 노출 경로
- 호흡기는 주요 표적 장기, 전신 순환의 진입통로
- REACH(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical), 흡입될 수 있는 연간 10톤 이상 제조 또는 수입되는 물질은 흡입독성시험 필수



Inhalation: important exposure route

# 흡입독성 연구 개념

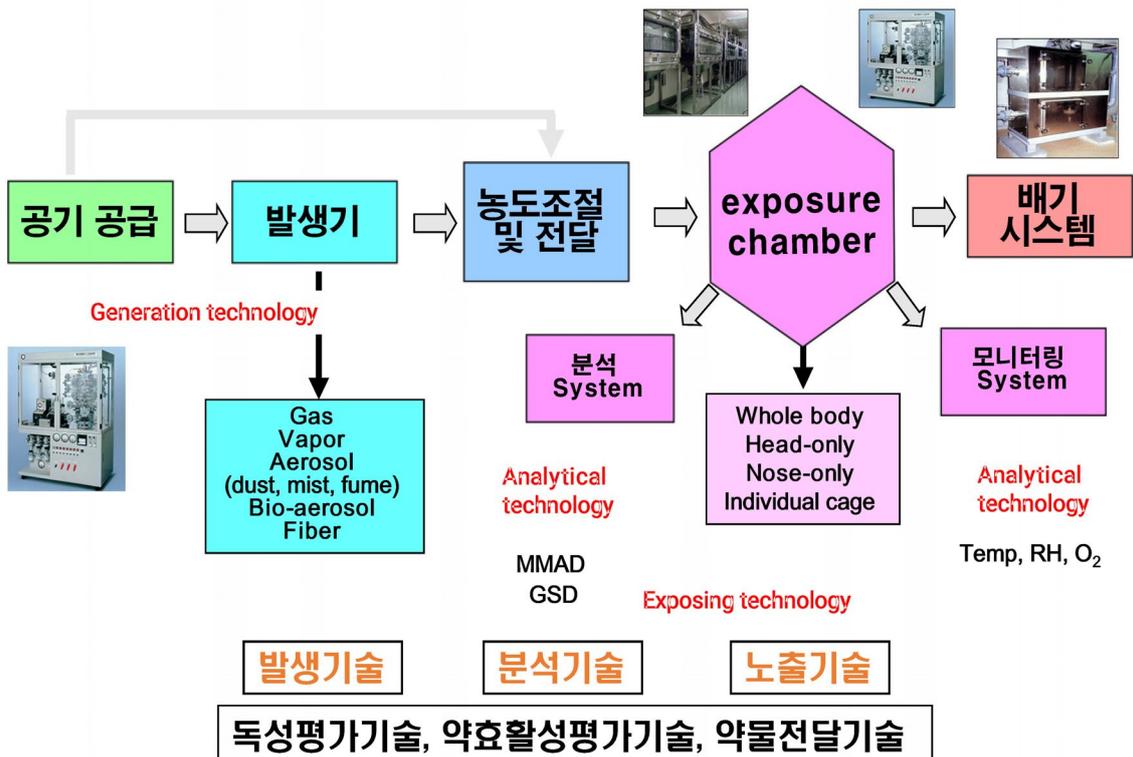
Inhalation Exposure  
of test article



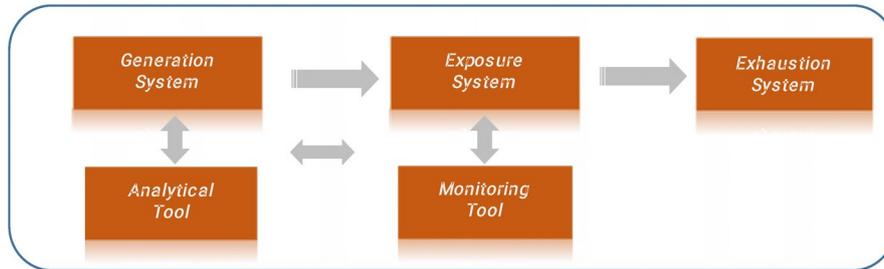
- Examination
- Observation
  - Body weight
  - Food consumption
  - Ophthalmology
  - Urinalysis
  - Hematology
  - Blood biochemistry
  - Broncho-Alveolar Lavage
  - Immune cell analysis
  - BALF biochemistry
  - Cytokine, Chemokine
  - Gross pathology
  - Histopathology
  - Transcriptom Analysis
  - Omics

Evaluation  
of  
Inhalation  
Toxicity

# 흡입독성 연구 개념



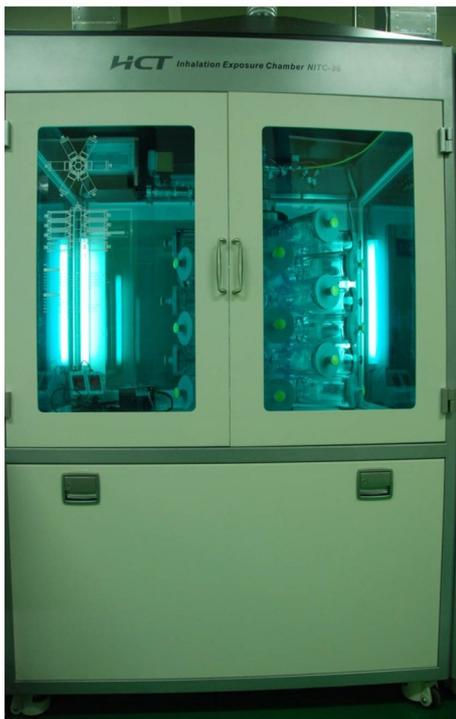
# 흡입노출 챔버



**INHALATION EXPOSURE**

Nose-only Inhalation Chamber (Sibata, Japan)	Nose-only Inhalation Chamber (HCT, Korea)	Whole Body Inhalation Chamber (HCT, Korea)	In-vitro Exposure System (Sibata, Japan)	MoVi (KIT, Korea)

# 비부노출, 전신노출 흡입챔버

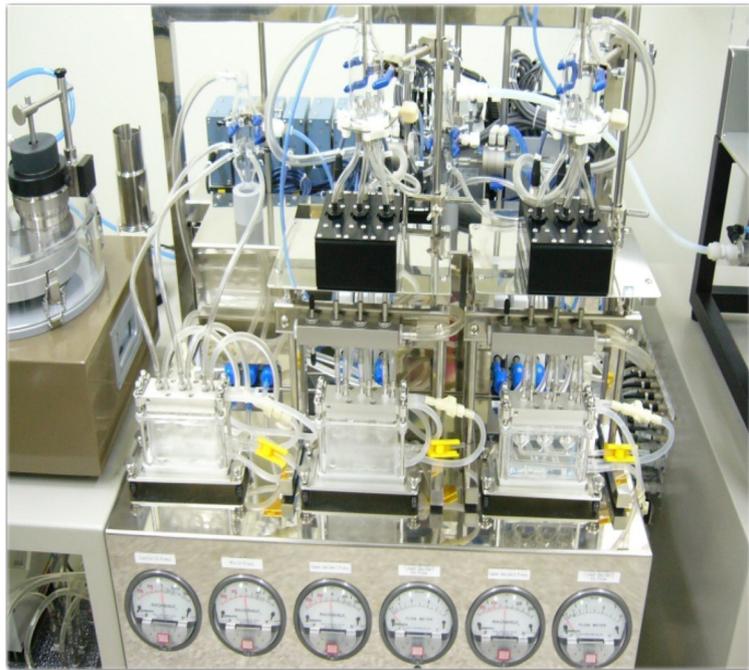
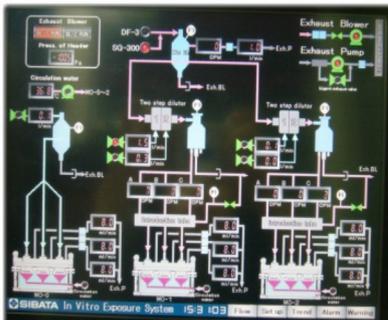


## 비부노출 흡입챔버

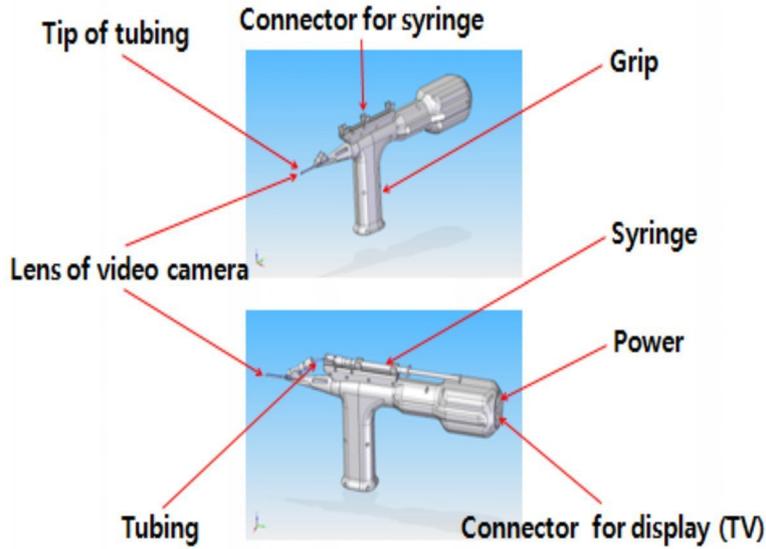


KIT Korea Institute of Toxicology

## In vitro exposure equipment



## 기관내 점적 투여장치



## 시험물질 발생장치



## 미스트, 더스트, 나노입자 발생장치



 Korea Institute of Toxicology

## 가스 발생 장치



 Korea Institute of Toxicology

## 담배 연기 발생장치 (In vivo)



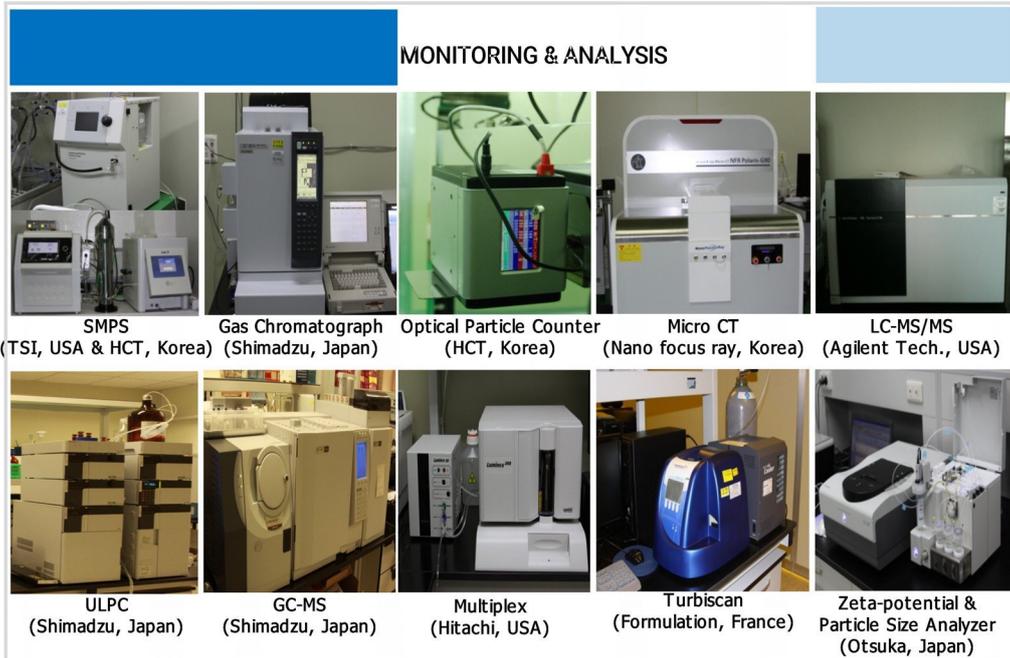
 Korea Institute of Toxicology

## 담배 연기 발생장치 (In vitro)



 Korea Institute of Toxicology

# 노출 농도 분석 및 동물 모니터링 장치



# 흡입독성 시험 개념



# 가습기살균제 연구\_필요성

- 연구개요: 현재까지 지속되고 있는 **가습기살균제** 흡입노출과 **피해사례** 간의 인과관계 연구
- 기존 연구의 한계

## 가습기살균제에 의한 피해는 진행중

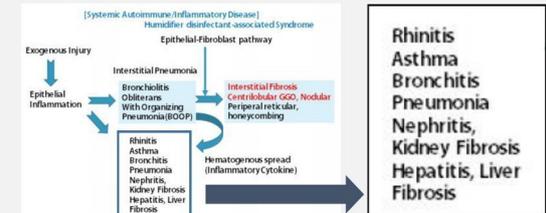
**피해 신고 8,844명**  
**17.6% 1,559명 사망**  
 ('20. 8. 21 기준)

**가습기살균제 피해**  
**병신의 일과**

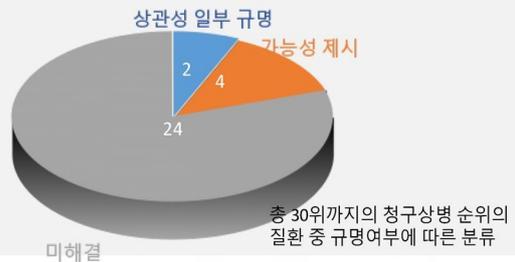
**잠재적 피해자**  
**수백만 명**

일반 생활용품으로서 접근성이 높고, 가습기살균제의 다양한 종류 및 장기간 노출 등을 고려할 때 **피해규모가 증가할 것으로 예상되며** 피해 대책 및 **과학적 근거 마련이 시급함**

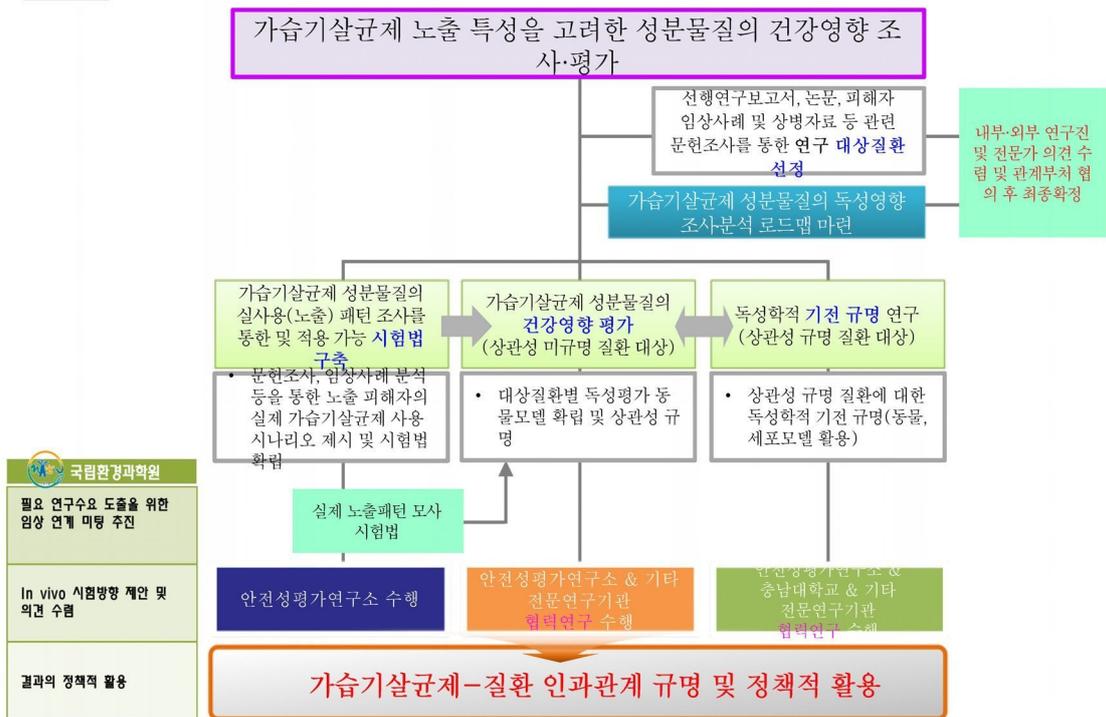
## 폐 섬유화 이외에도 다양한 형태의 손상이 유발 가능



## 피해접수자의 청구상병의 질환 상관성 규명된 질환은 극히 일부임

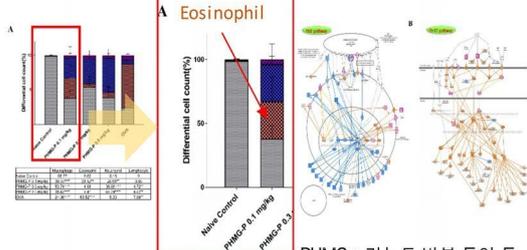


# 가습기살균제 연구\_목표와 연구방법



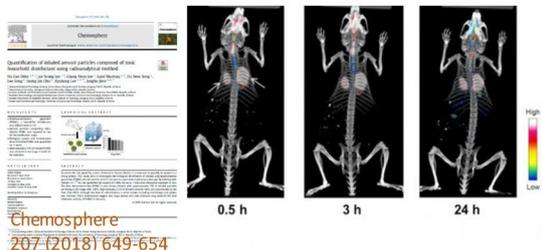
# 가습기살균제 연구\_결과

## PHMG-P에 의한 천식 유발 확인



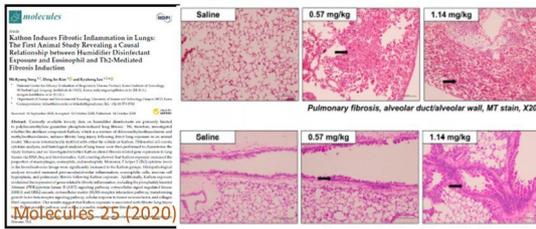
<PHMG-p 저농도 반복 투여 동물의 BAL 염증세포 변화>  
 <PHMG-p 저농도 반복 투여 동물의 폐 전사체 발현 변화, Th17 기전 활성화>

## PHMG-P의 체내거동 확인



<PHMG 체내분포>  
 방사성동위원소 (Indium-111)이 라벨링된 PHMG 흡입 후, 체내 추적결과

## CMIT/MIT에 의한 폐 손상 유발 확인



<CMIT/MIT 기도 내 투여 후 조직병리학적 검사 결과(폐)>  
 폐 섬유화증 및 유사천식 증상 관찰

## PHMG-P에 의한 폐섬유화 유발 확인



<가습기살균제 성분 흡입 마우스 실험에서 PHMG-P와 PGH에 의한 사망률 증가, 체중 감소, 빈맥, 폐포 및 세기관지의 과형성, 폐포 기종, 폐출혈 및 위축, 괴사, 폐섬유화 유도 확인>

# 가습기살균제 연구\_성과

## 가습기살균제 관련 연구 수행 실적

연구(과제)명	발주기관	연구기간	주요 실적
원인미상 폐손상 위험요인에 대한 흡입시험	질병관리청	11.09.22. ~ 12.01.21	가습기살균제 제품 4종 흡입노출 시 독성학적 영향평가 자료 확보
가습기살균제 피해규명을 위한 흡입독성평가와 원인규명기술 개발	환경부	16.08.01. ~ 17.12.31	CMIT/MIT의 흡입노출 시 독성학적 영향평가 자료 확보
가습기살균제 건강피해 규명을 위한 독성시험 (PHMG와 CMIT/MIT 복합사용 등)	국립환경과학원	17.08.25. ~ 18.08.24	CMIT/MIT의 흡입노출 시 독성학적 영향평가 자료 확보
가습기 살균제 성분과 호흡기질환 유발 및 악화 사이의 상관성 규명을 위한 in vivo 연구	환경부	17.04.01. ~ 19.12.31	PHMG-P와 CMIT/MIT의 호흡기 노출 시 천식 및 섬유화 영향평가 자료 확보
생활환경화학물질 만성&복합노출 독성연구 II(가습기 살균제 독성 연구)	과기부	20.01.01. ~ 21.12.31	PHMG-P와 CMIT/MIT의 호흡기 노출 시 천식 및 섬유화 기전 규명 및 독성간염 등 영향평가 자료 확보
가습기살균제 노출 특성을 고려한 성분물질의 건강영향 조사·평가	국립환경과학원	20.09.01. ~ 21.11.11	가습기살균제 독성연구분야 로드맵 작성
명확한 독성학적 근거마련을 위한 가습기살균제의 건강피해 규명 흡입연구	국립환경과학원	21.03.04 ~ 22.12.31	가습기살균제와 독성 화학물질이 건강에 미치는 영향에 대한 조사 및 연구

## 2020년 이후 가습기살균제 연구 관련 성과

가습기살균제 성분의 호흡기질환 상관성 규명 연구결과의 정책적 활용 (4건)  
 논문 6건, 특허 2건, 보도자료 16건  
 가습기살균제보건의센터 유치 (2021년~) ★

# 미세먼지 연구\_필요성

미세먼지 시그니처

PM2.5 초미세입자

유해 초미세입자



실내·외 총 질량 농도 대신 유해 성분에 기반한 신개념

미세먼지 대기 중 농도와 질병 간 높은 상관성



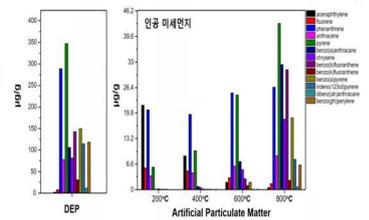
미세먼지(PM10) 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  증가 시 월평균 입원환자 및 외래환자 증가율 (단위: %)

인원환자	외래환자
급성기관지염: 23.1	만성폐쇄성 폐질환: 10.4
천식: 10.2	천식: 6.7
금·만성 불면 기관지염: 6.9	만성부비동염: 5.9
협심증: 2.2	원인 불명 폐렴: 3.4
급성심근경색증: 2.1	급성세기관지염: 2.0

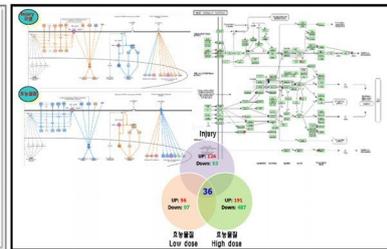
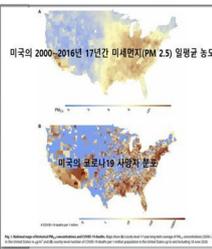
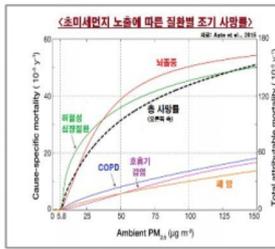
수도권에서 초과사망자 2만명/년, 기관지염환자 80만명/년 추가 발생

출처: 환경문화시민연대

미세먼지 제어 및 손상저감 기술 필요



- 미세먼지는 지역 및 발생조건에 따라 상이
- 미세먼지에 의한 손상 파악 및 저감기술 개발 필요



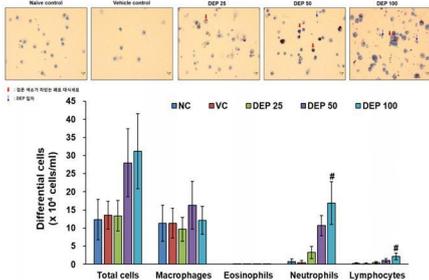
- 초미세먼지의 농도와 총 사망률은 매우 밀접한 관련이 있음
- 미세먼지 농도가 높은 지역에서 코로나 19에 의한 사망자도 높게 나타나는 경향이 존재하여 미세먼지 노출은 감염 감수성과도 밀접한 연관이 있을 것으로 보임

- 미세먼지 노출에 의한 유전자 발현 프로파일의 변화 확인을 통해 미세먼지에 의한 손상의 기전을 규명하고, 손상 저감 기술로 활용

# 미세먼지 연구\_결과

## 미세먼지 손상 동물모델 개발

다혈 분진 노출에 의한 기관지 색역학 내 염증세포 변화

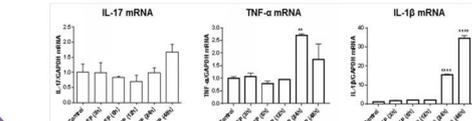


## 미세먼지 손상 세포모델 개발

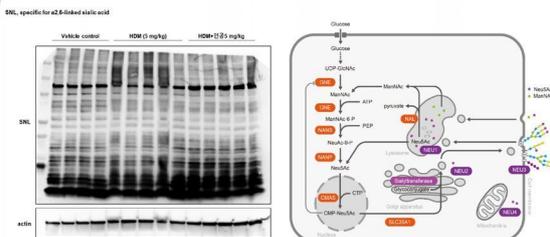
다혈 분진 노출에 의한 활성산소종 변화



다혈 분진 노출에 의한 염증관련 유전자 변화

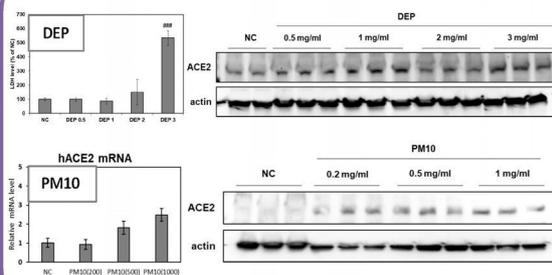


## 미세먼지에 의한 감염 감수성 변화 확인



<미세먼지 성분 노출에 의한 sialic acid 발현 증가>

## 미세먼지에 의한 감염 감수성 변화 확인



<미세먼지 처리한 폐 상피세포 (A549)에서 hACE2 발현 증가를 확인함>



# 미세플라스틱 연구\_필요성

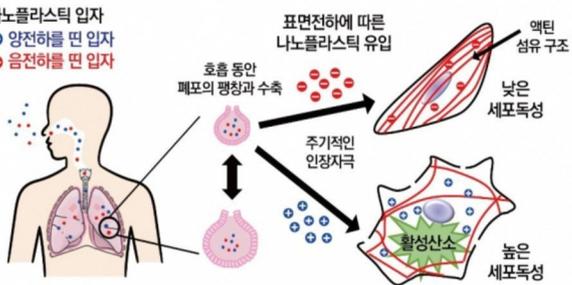
미세플라스틱 발생 원인 및 환경 유입 과정



- 섬유
- 세탁시마찰력
- 미세섬유
- 세탁기 → 하수종말처리장 → 바다
- 차량타이어
- 운행중 도로와의마찰
- 타이어마모입자(스티렌-부타디엔)
- 도로먼지 → 환경(대기 및 바다)으로 직접 유입
- 환경 중 플라스틱쓰레기
- 광화학적 산화/풍화 작용
- 조각(Fragment), 섬유
- 환경으로 직접 유입

미세플라스틱 흡입 독성 연구배경 및 필요성

- 나노플라스틱 입자
- 양전하를 띤 입자
  - 음전하를 띤 입자



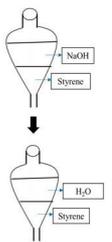
- 해양 생물을 활용한 미세플라스틱 유해성 연구가 활발히 수행됨 (미세플라스틱-독성 인과관계 및 영향 규명 등)
- 위해농도 평가기술, 생체지표 분석기술, 위해성 평가 지표 개발은 초기 단계임
- 미세플라스틱의 안전성 및 독성, 유해성 관련 연구는 미비한 실정
- 특히 대기 중 미세플라스틱의 흡입경로 독성평가 연구는 전무함

# 미세플라스틱 연구\_연구방법

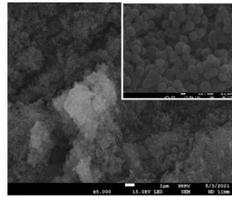
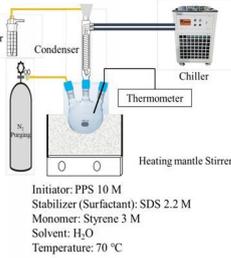
◆ 미세플라스틱 Polypropylene (PP), Polystyrene (PS), Polyvinyl chloride (PVC) 합성 방법

## Polystyrene (PS)

1) PS cleaning method



2) Polystyrene synthesis

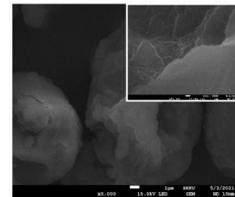
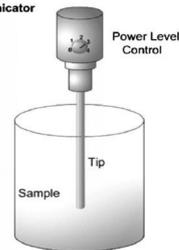


Distribution Results (Contin)

Intensity Distribution			Volume Distrib		
Peak	Diameter (nm)	Std. Dev.	Peak	Diameter	
1	92.7	81.0	1		
2	0.0	0.0	2		
3	0.0	0.0	3		
4	0.0	0.0	4		
5	0.0	0.0	5		
Average		92.7	81.0	Average	

## Polyvinyl chloride (PVC)

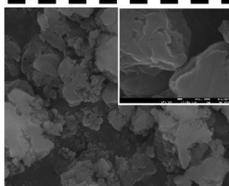
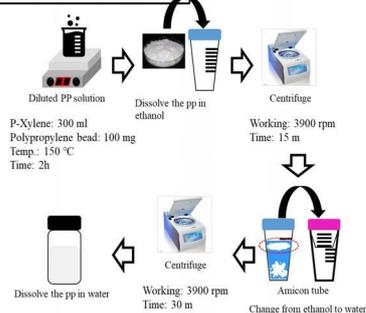
Probe Sonicator



Distribution Results (Marquardt)

Intensity Distribution		
Peak	Diameter (nm)	Std. Dev.
1	138.7	57.2
2	1,550.6	0.3
3	2,027.2	176.5
4	0.0	0.0
5	0.0	0.0
Average		274.3

## Polypropylene (PP)



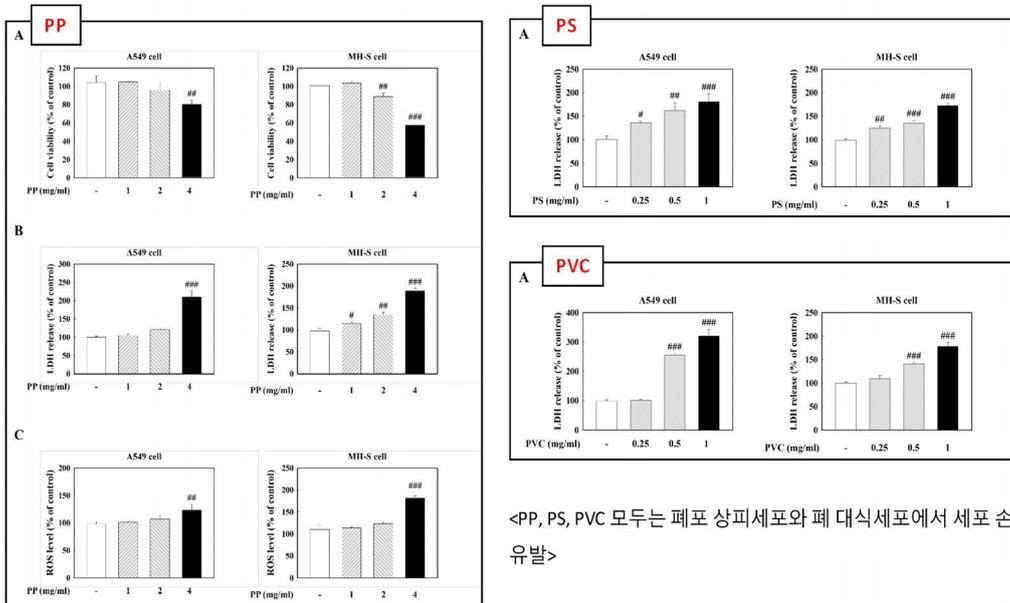
Distribution Results (Marquardt)

Intensity Distribution		
Peak	Diameter (nm)	Std. Dev.
1	172.5	35.7
2	3,069.2	438.3
3	5,082.2	705.9
4	23,421.9	2,024.0
5	40,841.7	7,189.5
Average		19,416.3

## 미세플라스틱 연구\_결과

### ◆ 미세플라스틱의 성상별, 성분별 인체 유해성 평가

- Polypropylene (PP), Polystyrene (PS), Polyvinyl chloride (PVC) 미세플라스틱의 세포독성평가.



<PP, PS, PVC 모두는 폐포 상피세포와 폐 대식세포에서 세포 손상을 유발>

## 액상형 전자담배 연구\_필요성

### 액상형 전자담배 피해 사례 보고

#### ● 미국

- 50개 주와 1개 미국령에서 2,807명의 액상형 전자담배 사용력이 있는 폐질환자와 68명의 사망자가 보고됨
- 환자 주요 임상증상: 기침, 가슴통증, 호흡곤란, 구역질, 구토, 설사, 피로감, 열, 체중감소
- 특정 액상형 전자담배 제품과의 관련성은 미확인

#### ● 캐나다

- 캐나다 액상형 전자담배 관련 사례 1건 보도

#### ● 한국

- 액상형 전자담배 사용으로 인한 중증폐질환 의심환자가 국내에서도 처음으로 보고됨
- 최근 5년 국내 액상형 전자담배 수입량이 꾸준히 증가하는 추세임

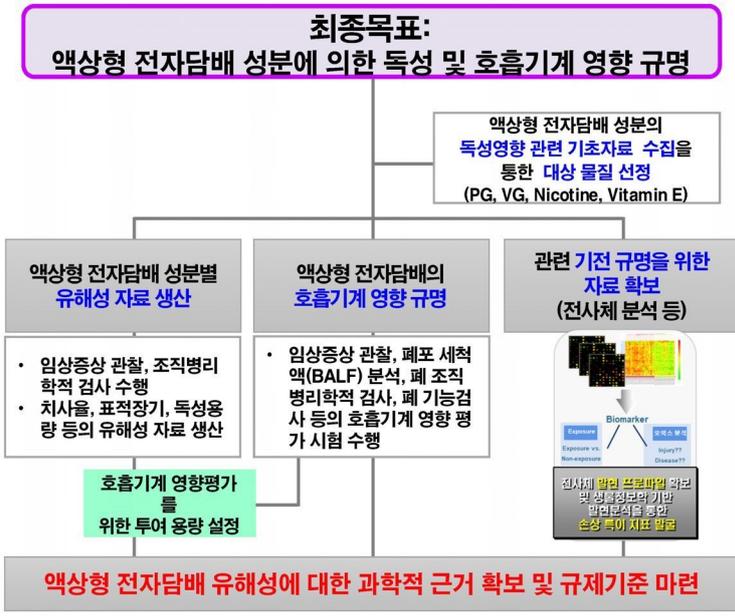
### 액상형 전자담배 주요 성분에 대한 (호흡기계) 유해성 데이터 부족

#### ● 액상형 전자담배 주요 성분

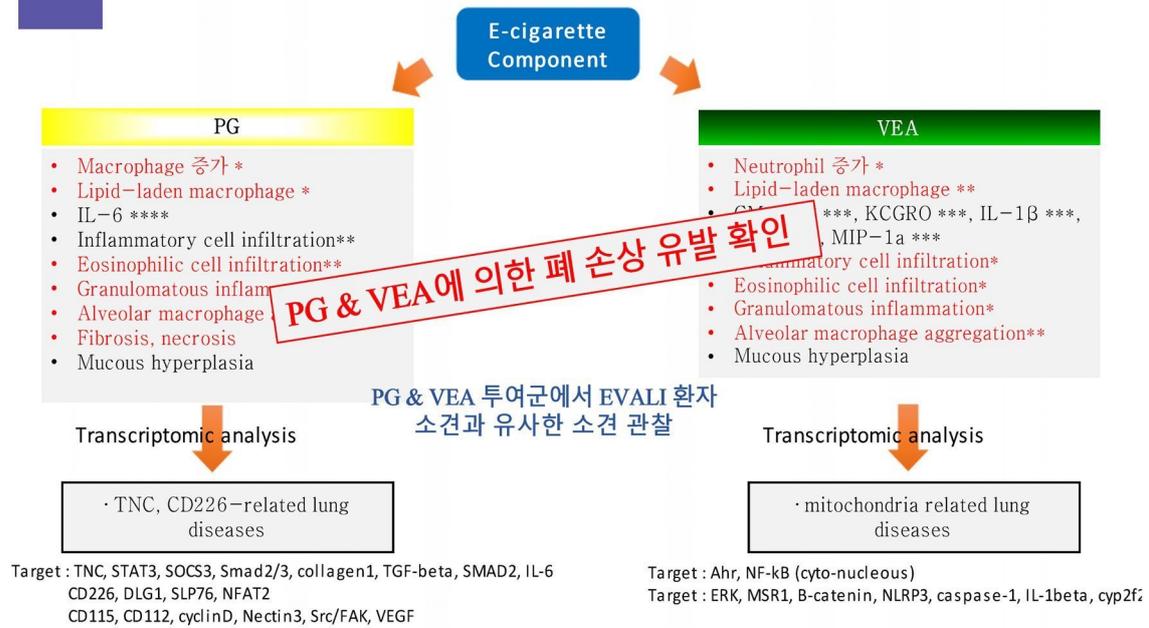
- 니코틴: 심혈관 독성 보고
- 프로필렌 글리콜(PG, Propylene Glycol), 식물성 글리세린(VG, Vegetable Glycerin): 호흡기계 독성에 대한 근거는 불충분하나, 최근 PG/VG 장기 흡입 노출 시 실험동물에서 액상 전자담배 폐질환자와 유사한 병리적 변화 보고
- 대마성분(THC 등): 폐질환에 대한 근거는 부족하나, 마리화나 흡연자에서 COPD, 폐기종 등 보고
- 비타민E 아세테이트: 동물실험에서 고용량(200 mg/kg, 경구) 투여 시 폐에 간질성 염증 및 선종성 비대 유발
- 중금속(크롬, 니켈 등): 전자담배 액상의 구성성분은 아니나 기기 내 액상을 가열하는 코일 등으로부터 에어로졸에 포함되어 흡입 가능

액상형 전자담배 성분에 대한 독성자료 생산 및 호흡기계 영향 규명 연구 필요

# 액상형 전자담배 연구\_목표



# 액상형 전자담배 연구\_연구 결과 및 성과



**성**

연구결과 언론 보도  
연구결과 학술대회 발표 및 우수포스터상 수상(2건)  
논문 투고 (AJRCCM, JCR 상위 2.3%)

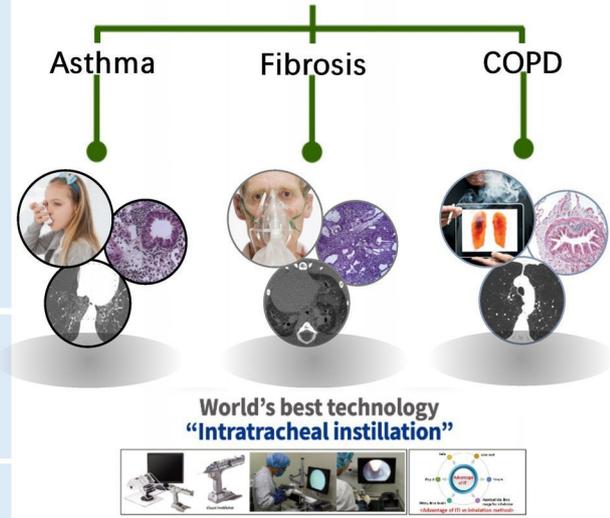


# 유효성 평가 모델

<p><b>In Vivo evaluation model</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bleomycin-induced lung fibrosis model</li> <li>• PHMG-induced lung fibrosis model</li> <li>• Ovalbumin (OVA)-induced asthma model</li> <li>• Ovalbumin (OVA) and LPS-induced severe asthma model</li> <li>• Aspergillus fumigatus-induced severe asthma model</li> <li>• House dust mite-induced severe asthma model</li> <li>• Cigarette smoke-induced COPD model</li> <li>• PPE-induced COPD model</li> <li>• PPE+CS-induced COPD model</li> <li>• PPE+LPS-induced COPD model</li> <li>• Cigarette smoke-induced neutrophilia model</li> <li>• Diesel particle-induced lung injury model</li> <li>• Disease evaluation and diagnosis technique using UHS ELISA</li> <li>• LPS-induced lung injury model</li> <li>• LPS+CS-induced lung injury model</li> <li>• Monocrotaline-induced pulmonary hypertension model</li> <li>• Pulmonary function tests</li> <li>• Animal behaviour tests</li> <li>• Mechanism study using DNA chips technology</li> <li>• Lung cancer model</li> <li>• Paraquat-induced lung fibrosis model</li> <li>• Development of nonhuman primate disease models</li> <li>• Lung burden (Biopersistence) analysis</li> </ul>
	
<p><b>In Vitro evaluation model</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Air-liquid Interface (ALI) Exposure System</li> <li>• In vitro PHMG injury model</li> <li>• In vitro cigarette smoke injury model</li> <li>• In vitro exposure dose evaluation technique</li> <li>• Biomarker evaluation technique using luminex</li> </ul>
<p><b>Imaging evaluation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noninvasive technique-CT</li> <li>• K-ras mouse model-imaging evaluation</li> <li>• Bleomycin-induced lung fibrosis model-imaging evaluation</li> <li>• Pulmonary alveolus scanning using high resolution micro-CT</li> <li>• nonhuman primate disease models-imaging evaluation</li> <li>• Lung cancer model-imaging evaluation</li> <li>• In vivo imaging technique (nature methods)</li> </ul>
<p><b>Imaging software evaluation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitary pulmonary nodule/pulmonary vascular decomposition algorithm in image processing</li> <li>• Lung/bronchial segmentation algorithm in image processing</li> </ul>

## 39 models

- Mainly 3 Respiratory Disease
- Severe Asthma
- Pulmonary Fibrosis
- COPD



## 국내/외 흡입독성 연구기관 동향

# 국내 흡입독성 연구기관 비교

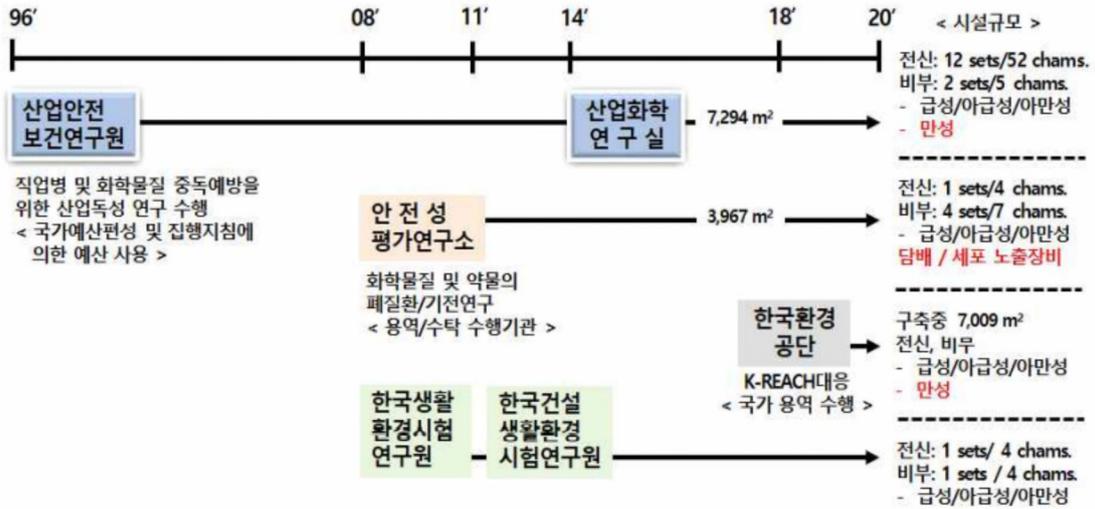
<표 1> 국내 흡입관련 기관의 비교 평가

구 분	산업안전보건연구원	안전성평가연구소(KIT) <sup>17)</sup>	한국건설생활환경 시험연구원(KCL)	한국환경공단
개요	유해화학물질에 저농도 장기 반복 노출되는 근로자 인체에 미치는 유해성 예측평가를 통해 근로자 건강장해 예방에 기여하기 위해 2015년 12월 국내 최초로 설립한 발암성흡입독성시험기관	1980년 과학기술처의 화학물질 안전성 연구에 대한 마스터플랜에 따라 1982년 한국과학기술연구원 안에 안전성연구실 설립 후 1984년 한국화학연구소로 이관, 1987년 안전성연구센터 설립. 급성/아만성 흡입독성은 2008년 전복 정읍에 설립된 후 본격 실시	산업통상자원부 국가기술표준 원 유관 단체 2010년 7월 한국건설자재 시험연구원과 한국생활환경시험 연구원이 통합 출범한 시험 인증 기관으로 급성/아급성/아만성 흡입 GLP시설을 구축하고 있음.	환경부 산하 한국환경공단은 화학 물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률(화학법)과 '생화학제품 및 살생물질의 안전관리'에 관한 법률 (생화학제품안전법)에 따른 국내 화학기업들의 화학물질 등록을 지원하기 위해 구축
운영 특징	민간수탁 받지 않고 자체적으로 시험물질 선정하여 운영. 사회적으로 이슈가 되는 물질(가습기살균제 성분 등)에 대해 국가 기관(환경부)에서 일부 의뢰 받아 수행	국가지원연구와 민간수탁으로 구성되며 최근 나노물질, 초미세물질과 함께 살균제 성분의 독성이 요구됨에 따라 국가 연구에 주력	국가지원연구와 민간수탁으로 구성 나노, 가습기살균제 관련 실험 수행	국가 연구가 주될 것으로 판단됨.
시험대상물질	화학물질, 나노물질, 직업병 관련 화학물질	화학물질, 나노물질 의약품, 농약, 살생제 생활용품, 담배연기 등 기타	화학물질, 나노물질 의약품, 농약, 살생제 화장품, 건강기능성식품 등	유해화학물질 등 화평법 등록 대상 및 살생제 등
시험물질선정	자체 선정	자체 선정하지 않음 (용역 및 수탁 수행기관)	자체 선정하지 않음 (용역 및 수탁 수행기관)	

# 국내 흡입독성 연구기관 동향

구 분	산업안전보건연구원	안전성평가연구소(KIT) <sup>17)</sup>	한국건설생활환경 시험연구원(KCL)	한국환경공단	
시설규모	면적 7,294 m <sup>2</sup> (약 2,200평)	면적: 3,967 m <sup>2</sup> (약 1,200평)		면적: 7,009 m <sup>2</sup>	
기본 시험설비 현황	전신			급성/아급성/만성 구축중	
	만성	6 sets/24 chamber	-		
	아급성/만성	4 sets/20 chambers 2 sets/8 chambers	1 suite (4 chambers)		1 set (4 chamber)
	급성	1 set/4 chambers			
	비부				급성/아급성/아만성 구축중
	급성/나노	1 set/4 chambers			
	아급성/만성		2 suites (5 chambers)	1 set (4 chamber)	
비부					
급성		2 suites (2 chambers)	-		
기대내점적	-	시험수행가능	시험수행가능	-	
담배연기	-	2 generators 2 suites (4 chambers)	-	-	
세포노출	-	1 suite	-	-	
수탁비용** (흡입독성)	국가예산편성 및 집행지침에 의한 예산사용 (기획재정부, 고용노동부, 공단)	·급성: 약 3천~6천만 원 ·아급성(28일): 약 1억3천~1억5천만 원 ·아만성(90일): 약 2억5천~5억 원	KIT와 유사	-	

## 국내 기관 별 연구 장비 구축 현황



[그림 1] 국내 기관별 흡입독성 연구 구축 연혁

## 국내 흡입독성 연구기관 연구 결과

<표 2> 산업안전 보건연구원 흡입독성관련 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
산업안전 보건연구원	<ul style="list-style-type: none"> <li>2019. F344 랫드를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 90일(아만성) 반복 흡입독성시험</li> <li>2019. F344 랫드를 이용한 Barium nitrate의 28일(아급성) 반복흡입독성시험</li> <li>2019. B6C3F1 마우스를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 90일(아만성) 반복흡입독성시험</li> <li>2019. B6C3F1 마우스를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 28일(아급성)</li> </ul>

## 국내 흡입독성 연구기관 연구 결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
	<p>반복흡입독성시험</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2019. F344 랫드를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 28일(아급성) 반복 흡입독성시험</li> <li>• 2019. SD 랫드를 이용한 Potassium Chloride의 급성흡입독성시험</li> <li>• 2019. SD 랫드를 이용한 Sodium nitrate의 급성흡입독성시험</li> <li>• 2018. 산업화학물질의 호흡기 영향 평가연구</li> <li>• 2018. Tetrachloroethylene 유발병변 연구</li> <li>• 2018. 1-propanol의 독성 병리 연구</li> <li>• 2017. 금속 나노물질의 흡입독성(동물실험)연구 (1) - 산화알루미늄을 중심으로 -</li> <li>• 2017. 1-methylnaphthalene의 13주 반복흡입독성 연구</li> <li>• 2017. 급성 및 만성 흡입독성시험 방법 개선 연구</li> <li>• 2017. 흡입노출 실험동물을 이용한 생체영향 지표 연구</li> <li>• 2016. 랫드를 이용한 ethyl formate 흡입독성 연구</li> <li>• 2015. 실험동물을 이용한 나노 란탄산화물의 흡입독성 연구</li> </ul>

## 국내 흡입독성 연구기관 연구 결과

<p>산업안전 보건연구원 (만성흡입센터 생성 이전)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2005. Effect of <u>water-soluble metal working fluid aerosols</u> on respiratory system after 13 weeks of repeated inhalation exposure in F344 rats.</li> <li>• 2005. Respiratory effect of acute and subacute exposure to <u>endotoxin-contaminated metal working fluid (MWF) aerosols</u> on Sprague-Dawley rats.</li> <li>• 2004. Micronuclei induction by 13 week-inhalation of <u>1,1-dichloro-1-fluoroethane</u> in Spargue-Dawley rats.</li> <li>• 2004. Recovery from welding-fume-exposure-induced lung fibrosis and pulmonary function changes in sprague dawley rats.</li> <li>• 2004. Inflammatory and genotoxic responses during 30-day welding-fume exposure period</li> <li>• 2003. Changes of 8-OH-dG levels in DNA and its base excision repair activity in rat lungs after inhalation exposure to <u>hexavalent chromium</u></li> <li>• 1995. 흡입폭로 시험장치의 설치와 2-Bromopropane의 급성흡입독성 연구</li> <li>• 1996. 실험동물을 이용한 복합유기용제의 흡입폭로 연구</li> <li>• 1997. Rat를 이용 1-Bromopropane의 흡입에 의한 독성연구</li> <li>• 1998. Iso-butylalcohol의 흡입독성연구</li> <li>• 1999. SD Rats를 이용한 1-Hexene의 흡입독성 연구</li> <li>• 1999. Rat를 이용한 1-Bromopropane의 흡입에 의한 신경독성과 생식</li> </ul>
--	--

# 국내

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
	<p>능 영향 연구</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000. 화학물질의 분진독성평가 연구- Reactive Red 195 염료분진 독성평가</li> <li>• 2000. 할로겐 화합물에 의한 소핵유발 연구- 1,1-Dichloro-1-fluoroethane의 복강내 투여 및 반복흡입폭로에 의한 골수세포 소핵 유발</li> <li>• 2000. 1,1-Dichloro-1-fluoroethane의 랫드를 이용한 아만성 흡입독성 연구</li> <li>• 2000. 호흡성 분진의 흡입독성 연구- 6가 크롬을 중심으로</li> <li>• 2001. 산업화학물질에 의한 만성중독 예측시스템 개발</li> <li>• 2001. 내분비계 장애물질의 독성평가 연구- Bisphenol A 분진 독성평가</li> <li>• 2002. 축, 담배 대용품의 흡입독성시험</li> <li>• 2002. 메틸브로마이드의 기형발생독성과 작업환경 노출기준 연구</li> <li>• 2003. 1,3-Dichloro-2-propanol(DCP)의 흡입독성 연구</li> <li>• 2004. 디메틸디설파이드의 90일 반복투여 흡입독성시험</li> <li>• 2006. 화학물질의 유해-위험성 평가사업 수행을 위한 급성 및 아만성 흡입독성 시험 연구-2-부탄티올(2-Butanthiol)의 SD Rat를 이용한 아만성 흡입독성시험</li> <li>• 2007. 나노물질의 유해성 평가 및 근로자 건강장해 예방대책-은나노물질 유해성 평가를 위한 생체지표 개발</li> <li>• 2007. 유기용제 (큐멘) 노출로 유발되는 신경독성에 관한 연구</li> <li>• 2007. 혼합 유기용제 시너(Thinner)의 흡입독성 연구</li> <li>• 2007. 분진의 노출기준 개선방안 연구</li> <li>• 2009. 만성흡입독성시험센터 구축 타당성 연구</li> <li>• 2009. 급성, 아급성흡입(13주), 급성경피 독성시험 및 유해성평가 (시험물질 n-Octane, CAS No 111-65-9)</li> <li>• 2010. 급성, 아급성흡입(13주) 독성시험 및 유해성평가, 피부자극성 및 부식성독성시험 (시험물질 Methylcyclopentane, CAS No 96-37-7)</li> </ul>

# 국내 흡입독성 연구기관 연구 결과

<표 3> 국내 기관 흡입독성관련 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
안전성평가 연구소(KIT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018. Low-dose cadmium exposure exacerbates <u>polyhexamethylene guanidine</u>-induced lung fibrosis in mice.</li> <li>• 2018. Quantification of inhaled aerosol particles composed of toxic household <u>disinfectant</u> using radioanalytical method.</li> <li>• 2018. Time course of <u>polyhexamethyleneguanidine phosphate</u>-induced lung inflammation and fibrosis in mice.</li> <li>• 2017. Twenty-eight-day repeated inhalation toxicity study of <u>nano-sized lanthanum oxide</u> in male sprague-dawley rats.</li> <li>• 2016. <u>Polyhexamethylene guanidine phosphate</u> aerosol particles induce pulmonary inflammatory and fibrotic responses.</li> <li>• 2016. Pulmonary persistence of <u>graphene nanoplatelets</u> may disturb</li> </ul>

# 국내 흡입

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
	<p>physiological and immunological homeostasis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016. Short-term <b>manganese inhalation</b> decreases brain dopamine transporter levels without disrupting motor skills in rats.</li> <li>• 2016. Subchronic inhalation toxicity study of 3R4F reference <b>cigarette smoke</b> in rats.</li> <li>• 2016. Toxicogenomic analysis of the pulmonary toxic effects of <b>hexanal</b> in F344 rat.</li> <li>• 2015. A global initiative to refine acute inhalation studies through the use of 'evident toxicity' as an endpoint: Towards adoption of the fixed concentration procedure.</li> <li>• 2015. Evaluation of toxicity to <b>triclosan</b> in rats following 28 days of exposure to aerosol inhalation.</li> <li>• 2014. Evaluation of subchronic inhalation toxicity of <b>methylcyclopentane</b> in rats.</li> <li>• 2014. Humidifier Disinfectant-associated Interstitial Lung Disease in an Animal Model Induced by <b>Polyhexamethylene Guanidine Aerosol</b>.</li> <li>• 2014. Inhalation of <b>Carbon Black Nanoparticles</b> Aggravate Pulmonary Inflammation in Mice.</li> <li>• 2014. <b>Polyhexamethylene guanidine phosphate</b> induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy.</li> <li>• 2013. Pulmonary toxicity screening of <b>triclosan</b> in rats after intratracheal instillation.</li> <li>• 2012. Nasal and Pulmonary Toxicity of <b>Titanium Dioxide</b> Nanoparticles in Rats.</li> <li>• 2011. Biological Toxicity and Inflammatory Response of <b>Semi-Single-Walled Carbon Nanotubes</b>.</li> <li>• 2010. An automatic video instillator for intratracheal instillation in the rat.</li> <li>• 2010. LC50 Determination of <b>tert-Butyl Acetate</b> using a Nose Only Inhalation Exposure in Rats.</li> <li>• 2009. Recurrent exposure to <b>welding fumes</b> induces insufficient recovery from inflammation.</li> <li>• 2008. Pulmonary Toxicity and Recovery from Inhalation of Manual <b>Metal Arc Stainless Steel Welding Fumes</b> in Rats.</li> <li>• 2011. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of 12-dehydrogingerdione, a constituent of Zingiber Officinale, in murine model of ovalumin(OVA)-induced asthma</li> </ul>

# 국외

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2011. 담배연기를 이용한 COPD 모델 확립연구(13주 비부흡입노출)</li> <li>• 2011. in vitro 흡입독성평가기술 확립(TiO2, Ag, Fe3O4, nano-particles)</li> <li>• 2010. MCP 반복(13주) 전신흡입노출 연구</li> <li>• 2010. 1-MCP 단회 및 반복(13주) 비부흡입노출연구</li> <li>• 2009. Inhalation toxicity of nano-sezed Tio2 in rats</li> <li>• 2009. Repeated inhalation exposure toxicity test for 4 weeks by using nose-only chamber system with fresh and moist air in rats.</li> <li>• 2009. Study on inflammation and pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice</li> <li>• 2009. Validation of mouse video instillator</li> <li>• 2009. Validation of broncho alveolar lavage method</li> <li>• 2009. Toxicity comparison of SWCNT by conductance in mice</li> <li>• 2009. Toxicity comparison by morphology and size of silver nanoparticles</li> <li>• 2009. The influence of restraint inhalation chamber(nose-only) on physiological parameter in mice</li> <li>• 2009. Orthotopic lung cancer mouse model using the minimally invasive method</li> <li>• 2009. Assessment of acute inhalation toxicity of Tert-Butylacetate in rat</li> <li>• 2009. Toluene 단회흡입노출 연구</li> <li>• 2009. 흡입물질 모니터링 기술 및 분석 밸리데이션 확립</li> <li>• 2009. 비부단회/반복흡입 노출기술확립</li> </ul>

# 국내 흡입독성 연구기관 연구 결과

<표 4> 국내 기관 흡입독성관련 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
한국건설 생활환경 시험연구원	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2019. Derivation of occupational exposure limits for <b>multi-walled carbon nanotubes and graphene</b> using subchronic inhalation toxicity data and a multi-path particle dosimetry model.</li> <li>• 2019. Exposure to <b>cigarette smoke</b> via respiratory system may induce abnormal alterations of reproductive organs in female diabetic rats.</li> <li>• 2019. Persistent DNA Damage Measured by Comet Assay of Sprague Dawley Rat Lung Cells after Five Days of Inhalation Exposure and 1 Month Post-Exposure to Dispersed <b>Multi-Wall Carbon Nanotubes (MWCNTs) Generated by New MWCNT Aerosol Generation System.</b></li> <li>• 2015. Inhalation of <b>titanium dioxide</b> induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and inflammation in mice.</li> <li>• 2015. Size-dependent clearance of <b>gold nanoparticles</b> from lungs of Sprague-Dawley rats after short-term inhalation exposure.</li> <li>• 2014. In vivo genotoxicity evaluation of lung cells from Fischer 344 rats following 28 days of inhalation exposure to <b>MWCNTs</b>, plus 28 days and 90 days post-exposure.</li> <li>• 2013. Gene expression profiling of kidney from sprague-Dawley rats</li> </ul>

## 국외

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
	<p>following 12-week inhalation exposure to <b>silver nanoparticles.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2012. Evaluation of newly developed nose-only inhalation exposure chamber for <b>nanoparticles.</b></li> <li>• 2012. Persistent DNA damage measured by comet assay of Sprague Dawley rat lung cells after five days of inhalation exposure and 1 month post-exposure to dispersed multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs) generated by new MWCNT aerosol generation system.</li> <li>• 2011. Acute inhalation toxicity of <b>silver nanoparticles.</b></li> <li>• 2011. Subchronic inhalation toxicity of <b>gold nanoparticles.</b></li> <li>• 2011. In vivo Genotoxicity of <b>Silver Nanoparticles</b> after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure.</li> <li>• --- SPF-F344 랫드를 이용한 SKVRIO1125(PHMG 25%)의 급성흡입독성시험</li> <li>• 2011. Risk Assessment of <b>Baby Powder</b> Exposure through Inhalation.</li> </ul>
한국생활환경 시험연구원	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2010. Acute and Subchronic Inhalation Toxicity of <b>n-Octane</b> in Rats.</li> <li>• 2009. Subchronic inhalation toxicity of <b>silver nanoparticles.</b></li> <li>• 2008. Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to <b>silver nanoparticles.</b></li> <li>• <b>2009-2011. 은나노입자 안전성평가 표준화</b></li> <li>• 2009. 나노물질의 MSDS(물질안전보건자료) 작성 표준화 연구</li> <li>• 2008-2010. 나노물질의 노출 측정방법 표준화 및 노출관리 지침개발</li> <li>• 2008. 나노입자를 다루는 작업장에서의 안전/작업지침 표준화 연구</li> <li>• 2007-2008. 나노입자 안전성평가 표준화</li> <li>• 2007. 화학물질 및 제품의 안전유해성 평가를 위한 물리화학적 시험 표준화 연구</li> <li>• 2007. 나노물질의 안전성시험방법 개발연구</li> </ul>

국외  
흡입독성  
연구기관  
연구 결과

<표 6> 미국 바텔연구소의 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
미국 바텔연구소 (BTNW)  총 133개 검색 <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018. Development of a <b>hydrogen cyanide</b> inhalation exposure system and determination of the inhaled median lethal dose in the swine model.</li> <li>• 2018. An inhalational swine model for the characterization of physiological effects and toxicological profile associated with cyanide poisoning.</li> <li>• 2016. Lung deposition and clearance of microparticle and nanoparticle <b>C60 fullerene</b> aggregated in B6C3F1 mice and Wistar Han rats following noses-only inhalation for 13 weeks.</li> <li>• 2016. Respiratory toxicity and immunotoxicity evaluations of microparticle and nanoparticle <b>C60 fullerene</b> aggregates in mice and rats following nose-only inhalation for 13 weeks.</li> <li>• 2015. <b>Nicotine and carbon monoxide</b> exposure from inhalation of cigarillo smoke.</li> <li>• 2015. Comparative toxicity and carcinogenicity of <b>soluble and insoluble cobalt compounds</b></li> <li>• 2013. Efficacy of post exposure administration of <b>doxycycline</b> in a murine model of inhalational melioidosis.</li> <li>• 2008. Inhalation toxicity and lung toxicokinetics of <b>C60 fullerene</b> nanoparticles and microparticles</li> <li>• 2006. Types and patterns of response in the larynx following inhalation.</li> <li>• 2004. Toxicokinetics of <b>propylene glycol mono-t-butyl ether</b> following intravenous or inhalation exposure in rats and mice.</li> <li>• 1996. Analysis of lung tumor risks in rats exposed to radon.</li> <li>• 1993. Assuring quality in inhalation exposure research.</li> <li>• 1990. Tumorigenicity of <b>nickel subsulfide</b> in strain A/J mice.</li> <li>• 1990. Morphology of neoplastic lesions induced by <b>1,3-butadiene</b> in B6C3F1 mice.</li> <li>• 1989. Neoplastic lesions induced by <b>1,3-butadiene</b> in B6C3F1 mice. (NTP report#228, 1984)</li> </ul>

국외 흡입독성 연구기관 연구 결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1989. Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of <b>engine exhaust emissions</b>.</li> <li>• 1988. Inhalation Developmental Toxicology Studies: Teratology study of <b>Acetone</b> in mice and rats. Final Report</li> <li>• 1981. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to <b>formaldehyde</b> to chemical industry institute of toxicology. volume 1</li> <li>• 1978. Asbestos cement dust inhalation by hamsters.</li> </ul>

국외

<표 7> 일본 바이오앳세이의 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
일본 바이오앳세이 연구센터	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016. Lung carcinogenicity of inhaled <b>multi-walled carbon nanotube</b> in rats</li> <li>• 2016. Occupational Exposure Limits of <b>lead</b>, dimethylamine, n-butyl-2,3-epoxypropylether, and 2-ethyl-1-hexanol and carcinogenicity and occupational sensitizer classification</li> <li>• 2011. Two-and 13-week inhalation toxicities of indium-tin oxide and indium oxide in rats</li> <li>• 2010. Report. Carcinogenicity Test of <b>2-Ethoxy-2-methylpropane</b> in Rats (Inhalation Study)</li> <li>• 2010. Inhalation carcinogenicity and toxicity of <b>1,2-dichloropropane</b> in rats</li> <li>• 2010. report. Summary of Inhalation Carcinogenicity Study of <b>2,4-Pentanedione</b> in B6D2F1 Mice</li> <li>• 2009. Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of <b>1,4-dioxane</b> in male rats</li> <li>• 2006. Carcinogenicity and Chronic Toxicity in Rats and Mice Exposed by Inhalation to <b>1,2-Dichloroethane</b> for Two Years</li> <li>• 2005. Carcinogenicity and Chronic Toxicity in Mice and Rats Exposed by Inhalation to <b>para-Dichlorobenzene</b> for Two Years</li> <li>• 2002. Carcinogenicity and Chronic Toxicity in Rats and Mice Exposed to <b>Chloroform</b> by Inhalation</li> <li>• 2000. Chronic Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Studies of <b>3-Chloro-2-methylpropene</b> in BDF1 Mice</li> </ul>

국외 흡입독성 연구기관 연구 결과

<표 8> 영국 헌팅던라이프사이언스의 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
영국 Huntingdon Life Science	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1982. Inhalation carcinogenicity bioassay of <b>vinyl bromide</b> in rats.</li> <li>• 1998. Subchronic inhalation toxicity study of caprolactam (with a 4-week recovery) in the rat via whole-body exposures.</li> <li>• 1998. Chronic toxicity/oncogenicity study of <b>styrene</b> in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks</li> <li>• 1999. Chronic inhalation carcinogenicity study of <b>commercial hexane solvent</b> in F-344 rats and B6C3F1 mice.</li> <li>• 2001. Chronic toxicity/oncogenicity study of <b>styrene</b> in CD-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks</li> <li>• 2003. NTP program. Center for the evaluation of risks to human reproduction</li> </ul>

## 국외 흡입독성 연구기관 연구 결과

<표 9> 핀란드 FIOH의 연구결과

구 분	흡입 발암성 연구결과 (보고서 및 게재논문)
핀란드 FIOH <sup>23)</sup> Finish Institute of Occupational Health	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (2018-2020) Identification of carcinogenic potential of <b>nanomaterials</b></li> <li>• 2016. 식면노출 및 초기분자 변화의 함수로서의 mesothelioma에측</li> <li>• 2016. New insights into lung tumour pathogenesis from asbestos exposure analysis and molecular genetic assays.</li> <li>• 2016. Molecular genetics to enhance diagnosis and treatment of lung cancer subtypes</li> <li>• 2015. International Research group investigates <b>carbon nanotube</b>- induced genotoxicity and free radical formation</li> <li>• 2009. In search of genetic markers for early detection of <b>asbestos</b>-related lung cancer</li> <li>• 2007. Genotoxicity of <b>toluene diisocyanate and 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate</b></li> <li>• 2006. Finnish Job-Exposure Matrix (FINJEM) in register-based cancer research</li> <li>• 2005. Inherited DNA repair capacity and individual responses to occupational carcinogen exposure</li> <li>• 2005. <b>담배</b> 관련된 보고서 확인.</li> </ul>

## 국외 흡입독성 연구 기관의 비교

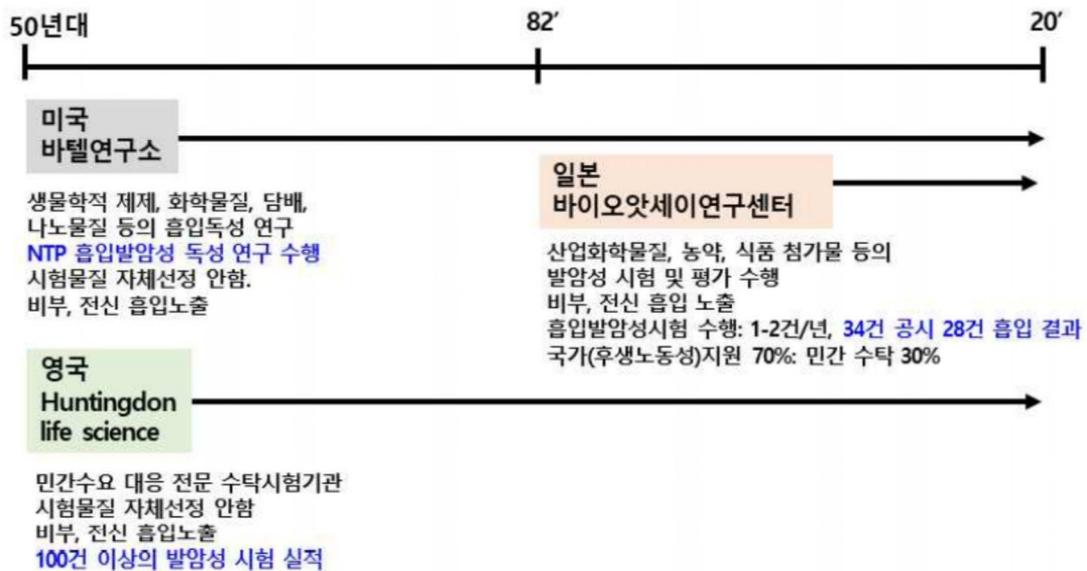
<표 5> 국외 흡입관련 기관의 비교 평가

구 분	미국 바텔연구소(BTNW)	일본 바이오ատ세이연구센터	영국 Huntington Life Science
개요	1950년대부터 원자력위원회 산하 Pacific Northwest National Laboratory (PNNL)에서 방사성물질의 흡입독성 연구를 계기로 설립	일본 후생노동성에서 안전노동위생법 제57조의 5 국가가 수행하는 유해성평가에 근거하여 1982년 일본바이오ատ세이 연구센터를 설립하고, 산업화학물질의 발암성시험 및 평가를 수행	1951년 설립된 비임상 전문 수탁시험기관으로 유럽연합의 대표적인 독성시험기관
운영 특징	<p>민간 비영리연구기관으로 수익목적이 아닌 독성시험을 수행하고 있으며, 미국 NTP 사업 수행기관으로 매년 1건 이상 흡입 발암성시험을 위탁받아 운영</p> <p>- NTP<sup>21)</sup>에서 실시한 흡입발암성 시험 62건 중 74%인 46건을 수행하는 NTP 흡입독성 중심기관 역할. 2015년에 10년간 연구협약 체결.</p> <p>- 미국의 국립암연구소(NCI), 질병통제 및 예방센터(CDC), 국립보건원(NIH) 및 기타 공중보건사업에 대해 공동 연구</p>	<p>일본 후생노동성의 발암성물질 확인사업을 위해 설립된 시험기관으로 주로 후생노동성으로부터 중앙재해방지협회에서 위탁을 받아 운영하며 민간수탁 일부 수행</p> <p>- 흡입발암성 시험 약 30건 수행</p> <p>- 연간 1~2건 흡입발암성 시험 수행 중</p>	<p>국가에서 수행하는 사업을 직접적으로 수행하고 있지 않으며, 순수하게 민간 수요에 대응하는 전문 수탁시험기관</p> <p>- 100건 이상의 발암성시험 실적</p>
시험대상물질	생물학적 제제(박테리아, 바이러스 및 독소), 화학물질, 담배연기, 전자담배증기 및 나노입자	일반화학물질, 신규화학물질, 농약, 식품 첨가물 등의 안전성 시험	

## 국외 흡입독성 연구 기관 비교

구 분	미국 바텔연구소(BTNW)	일본 바이오앗세이연구센터	영국 Huntingdon Life Science
시험물질선정	자체 선정하지 않음 (NTP에서 의뢰)	후생노동성에서 추천하여 위원회에서 검토 후 선정	자체 선정하지 않음 (용역 및 수탁 수행기관)
흡입시설	Nose-, head-only inhalation, Whole-body exposure	Nose-only inhalation, Whole-body exposure	Nose-only inhalation, Whole-body exposure
수탁비용" (흡입독성)	· 급성: 7만~10만 달러 · 아급성(14일): 20만~30만 달러 · 아만성(90일): 50만 달러 · 만성: 2백만~3백만 달러	· 국가(후생노동성) 지원 70% · 민간 수탁 30%	-
연구결과 활 용	· Safety Pharmacology: 약물의 FDA요건에 맞춘 안전성 시험 · Pharmacological Efficacy Testing: 신약 및 생물학적 치료제에 대한 유효성 · Occupational Exposure 흡입 또는 전신노출 독성영향 평가 노출한도 결정 및 위해도감소 데이터제공 · Toxicogenomics연구: Phosgene		

## 국외 흡입독성 연구기관 구축 현황



[그림 2] 국외 기관별 흡입독성 연구 구축 연혁

## In vitro 흡입독성시험 개발 배경

- 동물시험 축소에 대한 국제적 연구 환경 변화
  - ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the validation of Alternative methods), 동물실험 대체 in vitro 및 in silico 접근
  - EPA, 2035년 까지 포유류 연구 자금 지원 종료
  - 네덜란드 국가위원회(Ncad) 2016, 동물연구 2025년 까지 단계적 종료
  - EPAA 설립 2005, 3R 실현 목적
  - ECVAM 설립
  - ICATM (International Cooperation on alternative test methods) 설립, 유럽, 미국, 캐나다, 일본, 대한민국, 브라질 및 중국의 정부기관이 포함
  
- 인체 영향 평가에 동물 데이터를 벤치마킹의 논란
  - 종간 차이에 의한 결과의 상이성
  
- in vitro, in silico 평가 플랫폼 연구 지속

## 흡입독성 대체 시험법

- 흡입독성대체시험으로는 In silico 및 In vitro 시험법들이 제안됨.
  - In silico의 경우
    - 흡입독성 관련하여 확립된 시험법은 없음
    - 에어로졸 약제의 호흡기내 이동 경로 와 전달을 연구하기 위한 In silico 모델 사례들이 있음.
  - In vitro의 경우
    - 폐조직을 구성하고 있는 대표적인 세포 (암세포, 불멸화세포, 1차 배양세포, 줄기세포)들을 이용한 단일배양 및 공동배양법
    - 2D배양에서 lung-on-a-chip 방법까지 다양한 배양법이 있음.
    - 노출방법으로는 침습노출 (submerged), Air-Liquid Interface (ALI) 배양 후 침습노출법, ALI 장비를 사용한 노출 방법이 있음.

## 흡입독성 대체 시험법

- 현재 흡입독성시험을 대체할 수 있는 재현성 높은 In vitro 모델
  - 2D와 organo culture이며, 고비용과 조작성이 힘든 ALI 장비의 공급의 어려움으로 ALI 배양 후 침습노출법이 노출 방법으로 많이 사용됨
  - 그러나 흡입독성은 복잡한 해부학적 구조로 인해 대체시험법 개발이 매우 어려움.
  - 국내에서 흡입독성에 대한 대체시험법 활용하기 위해서는
  - 인체와 유사한 형태의 대체시험법 개발이 요구
  - 다양한 세포의 활용, 3D배양, organoid, lung-on-a-chip 개발이 필요함.
  - 또한 AOP (Adverse Outcome Pathway) 기반의 통합적 독성 평가방법의 도입과 신뢰성과 재현성 있는 노출방법의 표준화를 추진해야 함



THANK YOU





### Ⅲ. 산업안전보건연구원 흡입독성연구 추진현황 및 향후 연구방향

산업안전보건연구원 김용순 부장



산재 사고사망 절반으로 줄입시다

안전은 권리입니다

## 산업안전보건연구원 흡입독성연구 추진현황 및 연구방향



산업안전보건연구원  
산업화학연구실 흡입독성연구센터

김용순 부장

산업재해예방  
안전보건공단

## Contents

안전은 권리입니다

-  I. 흡입독성연구센터 설립개요
-  II. 발암성시험 추진절차
-  III. 발암성시험 중장기 로드맵



산업재해예방  
안전보건공단



# I 흡입독성연구센터 설립개요

## 1 설립배경 및 목적



만성흡입독성 피해는 장기간·대규모로 발생  
유해성 정보 확보를 통한 사전예방이 중요



# 1 설립배경 및 목적

안전은 권리입니다

## 유해 화학물질과 노동자 잔혹사

유민정기자 | 승인 2021.06.28 13:09 | 댓글 0

미국화학학회에 따르면 2017년 기준 세계에서 1억3천만 종의 화학물질이 개발되었으며, 이 중에 독성 평가를 거친 물질은 3천 종 정도이다. 또 독성 재평가가 필요한 물질은 1만 종이라고 한다. 국내에서 사용하는 4만 종의 화학물질도 기본적으로 독성을 파악하고 있는 물질이 15%에 불과하다고 알려져 있다. 노동자들은 이러한 정보에 더 취약할 수 있고, 사용하고 있는 물질이 어떤 독성이 있는지 알지 못한 채 사용하고 있는 것이다.



「119가습기세균제거 살균력 및 방부력 평가 결과 최종 처방 승부의 건 (1997. 8. 28.)

### 2. 인체안전성 관련 자료

흡입독성값 없음

#### 1) 살균제의 안전성 관련 자료

살균제	인체안전성 관련 자료			적용 분야
	경구독성 (LD50,RAT)	흡입독성 (LD50,RAT)	MGC (ppm)	
Kathon CG	3,350 mg/kg	4.6 mg/L	2,000	화장품용 방부제.
BKC	450 - 750 mg/kg	-	200	화장품용 방부제. 양치약에도 적용가능함. OTC(Over-the-Counter)product (약품을 화합물)로 등재.
Tego 51	4,400mg/kg	246mg/15분	50	비위스톤제로 사용

5 산업재해예방 안전보건공단

# 1 설립배경 및 목적

안전은 권리입니다

## 설립배경 및 목적

### 배경

- ❖ 재래형 (고농도) 급성중독 → (저농도) 만성(장기간)노출
- ❖ 급성 및 만성 노출에 의한 유해성 평가 필수 → 만성독성평가 설비 구축

### 목적

- ❖ 화학물질에 대한 독성시험자료 생산 기반 마련
- ❖ 독성미확인 화학물질을 대상으로 저농도·장기간 노출에 의한 독성 및 발암성 규명을 통하여 근로자 건강장해 예방

### 의의

- ❖ 민간에서 수행하기 어려운 (흡입)발암성시험 수행 (공공성)
- ❖ (흡입)발암성시험 결과는 유해성 평가를 위한 중요한 자료로서 큰 의미를 가짐

6 산업재해예방 안전보건공단

## 2 주요시설

안전은 권리입니다

### 흡입시험설비(흡입챔버)



#### 시험설비

챔버 형태	용도	세트	챔버 수
계	-	11세트	48대
전신 노출	발암성 (랫드, 5 m <sup>3</sup> )	3세트	12대
	발암성 (마우스, 1.4 m <sup>3</sup> )	3세트	12대
	아만성 (랫드, 1.4 m <sup>3</sup> )	2세트	10대
	아만성 (마우스, 0.6 m <sup>3</sup> )	2세트	10대
비부 노출	급성(아급성)	1세트	4대



전신(全身)노출  
(Whole-body)



비부(鼻部)노출  
(Nose-only)

7 산업위생연구원  
안전보건공단

## 2 주요시설

안전은 권리입니다

### 흡입노출시스템



시험물질 발생장비



흡입노출 챔버



시험물질 분석장비

8 산업위생연구원  
안전보건공단

### 3 주요연혁

2012. 10.	<ul style="list-style-type: none"> <li>발암성물질 시험시설 운영위원회 발족</li> </ul>
2015. 12.	<ul style="list-style-type: none"> <li>만성흡입독성연구동 준공 및 국제심포지움 개최</li> </ul>
2016. 01.	<ul style="list-style-type: none"> <li>만성흡입독성시험센터 신설</li> <li>SOP 제정 및 발암성시험을 위한 아(급)만성 흡입독성시험 수행</li> </ul>
2017. 07.	<ul style="list-style-type: none"> <li>발암성 흡입독성시험 수행</li> </ul>
2017. 09.	<ul style="list-style-type: none"> <li>신규 시험시설의 급성, 아급성, 아만성 흡입독성시험 GLP 인증 취득 (기존 2000년 취득)</li> </ul>
2018. 03.	<ul style="list-style-type: none"> <li>AAALAC-I (국제실험동물관리평가인증협회) 인증 취득</li> </ul>
2022. 01.	<ul style="list-style-type: none"> <li>흡입독성연구센터 직제 개편(흡입독성시험1부, 흡입독성시험2부) * 시험기획부 및 병리검사부 업무를 흡입독성시험 1부로 통합</li> </ul>

### 4 연구 및 전문사업 추진현황

#### 화학물질연구

##### ✦ 흡입독성시험 역량 강화 및 최신평가기법 적용 연구

- ▶ 시험시설 구축방안, 흡입독성 및 독성병리, 대체시험법 연구 등을 통해 **화학물질의 유해성 평가 기반 구축**
- ▶ 빅데이터, 예측독성 등을 활용한 흡입독성시험 수준 향상

##### ✦ 화학물질연구 추진실적

구분	계	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
계	54	8	8	8	9	7	7	7
자체	49	6	7	8	7	7	7	7
위탁	5	2	1	-	2	-	-	-

## 4 연구 및 전문사업 추진현황

안전은 권리입니다

### 흡입독성시험 및 평가(전문사업)

✦ 흡입독성시험을 통해 화학물질 유해성 정보 생산

✦ 흡입독성시험 추진실적

구분	계	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
계	106	11	20	20	20	17	18
급성	50	4	7	10	10	9	10
아(급)만성	47	7	9	8	8	8	7
발암성	9	-	4	2	2	-	1

11 산업재해예방  
안전보건공단

## 4 연구 및 전문사업 추진현황

안전은 권리입니다

### 흡입독성시험 및 평가(전문사업)

✦ 흡입독성시험의 종류

구분	시험목적	시험물질 노출 방법	실험동물 수 (랫드)	시험기간
급성	<ul style="list-style-type: none"> <li>LC50 평가(GHS 분류)</li> <li>아급성 노출농도 설정</li> </ul>	1회 (4시간)	24마리/건	3개월
아급성	<ul style="list-style-type: none"> <li>NOAEL/LOAEL 평가</li> <li>아만성 노출농도 설정</li> </ul>	28일 반복 (6시간/일, 5일/주)	40마리/건	6개월
아만성	<ul style="list-style-type: none"> <li>표적장기 확인(GHS 분류)</li> <li>발암성 노출농도 설정</li> </ul>	90일 반복 (6시간/일, 5일/주)	80마리/건	8개월
발암성	<ul style="list-style-type: none"> <li>표적장기의 발암 유무 확인</li> </ul>	2년 반복 (6시간/일, 5일/주)	400마리/건	4년

1) LC50(반수치사농도): 시험물질 노출 후 일정시간 또는 노출 중 실험동물의 반수를 사망시킬 수 있는 농도(Median lethal concentration)

2) NOAEL(무영향관찰농도): 시험물질 노출 관련 유해조건이 관찰되지 않는 최고 농도(No Observed Adverse Effect Level)

3) LOAEL(최소영향관찰농도): 시험물질을 실험동물에 노출시켰을 때 독성을 나타내는 최소농도(Lowest Observed Adverse Effect Level)

12 산업재해예방  
안전보건공단



## Ⅱ 발암성시험 추진절차

### ◆ 발암성시험 추진절차

#### ① 흡입독성연구센터 흡입독성시험 추진절차



## ◆ 발암성시험 추진절차

안전은 권리입니다

### ⑥ 흡입독성연구센터 흡입독성시험 추진절차



15 산업재해예방 안전보건공단

## 1 흡입독성시험 시험물질 선정

안전은 권리입니다

### ⑥ 시험물질 선정 기준

#### ✦ 화학물질의 유해성시험 평가 업무 처리지침 제6조(시험평가대상물질 선정기준)

- ① 생산·유통량이 많은 화학물질 중 근로자에게 건강유해성이 있다고 예측되는 물질
- ② 산업안전보건법 상 규제 물질  
- 노출 허용기준, 금지·허가, 작업환경측정, 특수건강진단, 관리대상
- ③ 사람과 환경에 장기간 축적되거나 중대한 유해성을 야기할 수 있는 물질
- ④ 노출 근로자 수가 많거나 민감 근로자 집단이 노출될 수 있는 물질
- ⑤ 국제협약 등과 관련이 있어 시험이 필요한 물질
- ⑥ 유해성시험에 대한 사회적 요구도가 높은 물질
- ⑦ 유해성시험 수행이 가능한 물질
- ⑧ 현재까지 유해성·위험성시험 평가가 수행되지 않은 물질

16 산업재해예방 안전보건공단

# 1 흡입독성시험 시험물질 선정

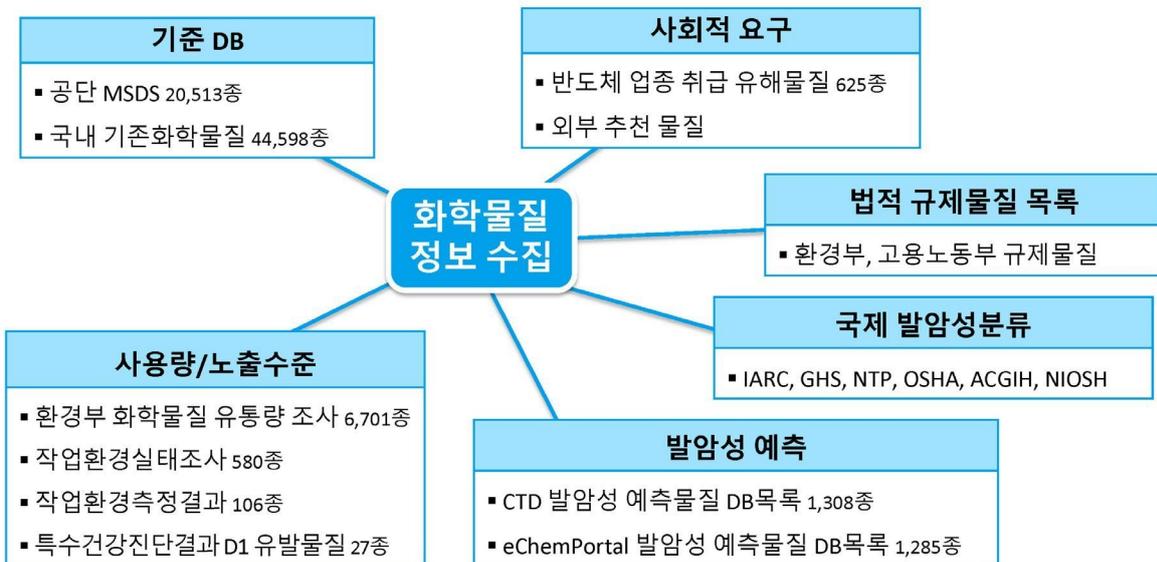
## 시험물질 선정 절차



# 1 흡입독성시험 시험물질 선정

## 시험물질 기준 데이터베이스

### 기준 데이터베이스 정보 수집 자료



# 1 흡입독성시험 시험물질 선정

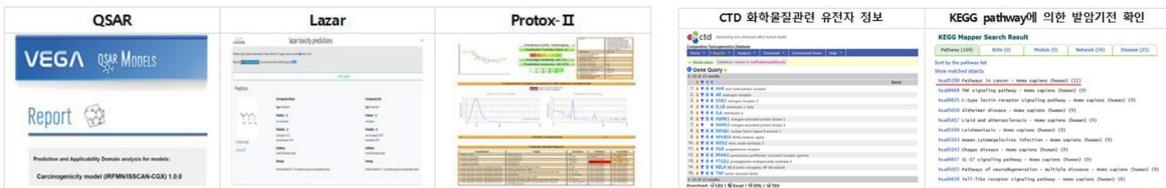
안전은 권리입니다

## 독성 및 발암성 예측

### 독성 예측 프로그램을 활용한 발암 가능성 검토

➢ 발암성 스크리닝 시험 및 발암성 예측프로그램을 활용하여 **발암 가능성이 높은 물질을 추가 검토**

※ 유전독성시험 결과 음성인 화학물질의 **발암성 사례가 증가하고 있으므로 비유전독성 발암성을** 예측할 수 있는 시험접근법이 필요



[독성 예측 프로그램]

[유전자 정보를 활용한 발암 기전 예측 프로그램]

# 1 흡입독성시험 시험물질 선정

안전은 권리입니다

## 검토보고서 작성 및 최종 후보물질 선정

기본정보		시험가능성					발암성 사전 예측결과								
순번	CAS NO	물질명	유통량 (톤)	중기압	급성흡입 시험자료 (신뢰도)	아급성흡입 시험자료 (신뢰도)	아만성흡입 시험자료 (신뢰도)	발암성 시험자료 (신뢰도)	VEGA (QSAR)	LAZAR	Carcinogenicity prediction (ProTox)	KEGG* Pathway	echemportal 발암예측물질	CTD 발암예측물질	발암 예측점수**
1	122-78-1	Phenylacetaldehyde	10	0.4mmHg					carcinogen	carcinogenic	active	cancer		0	5
2	540-88-5	tert-Butyl acetate	1,000	47mmHg	1		1		carcinogen	carcinogenic	active		0		4
3	534-22-5	2-Methylfuran	100	139mmHg	2				carcinogen	carcinogenic	active		0		3
4	108-20-3	2,2'-Oxybispropane; Isopropyl ether	1,000	149mmHg	4		2		carcinogen	carcinogenic	active		0		4
5	131-11-3	Dimethyl phthalate	1,000	399.03mmHg	4		3		carcinogen	non-carcinogenic	inactive	cancer	0	0	4

\* KEGG Pathway: 화학물질 유전자와 질병발생과의 연관성을 예측하는 프로그램

\*\* 발암예측점수: 발암성 예측결과가 양성(Positive)인 결과의 합계

## ◆ 발암성시험 추진절차

안전은 권리입니다

### ⑥ 흡입독성연구센터 흡입독성시험 추진절차



21 산업재해예방 안전보건공단

## 2 흡입독성시험 수행

안전은 권리입니다

### ⑥ 시험방법(가이드라인)

#### ✦ OECD Test Guidelines for Chemicals

- OECD TG 412 28-Day (Subacute) Inhalation Toxicity Study
- OECD TG 413 90-Day (Subchronic) Inhalation Toxicity Study
- OECD TG 451 Carcinogenicity Studies

#### ✦ 화학물질의 시험방법에 관한 규정(국립환경과학원고시, 제5장 건강영향 시험분야)

- 제10항 28일 반복 흡입독성시험(90일 반복흡입독성 용량설정시험)
- 제11항 90일 반복 흡입독성시험(흡입발암성시험 용량설정시험)
- 제21항 발암성시험

22 산업재해예방 안전보건공단

## 2 흡입독성시험 수행

### 시험 진행 순서



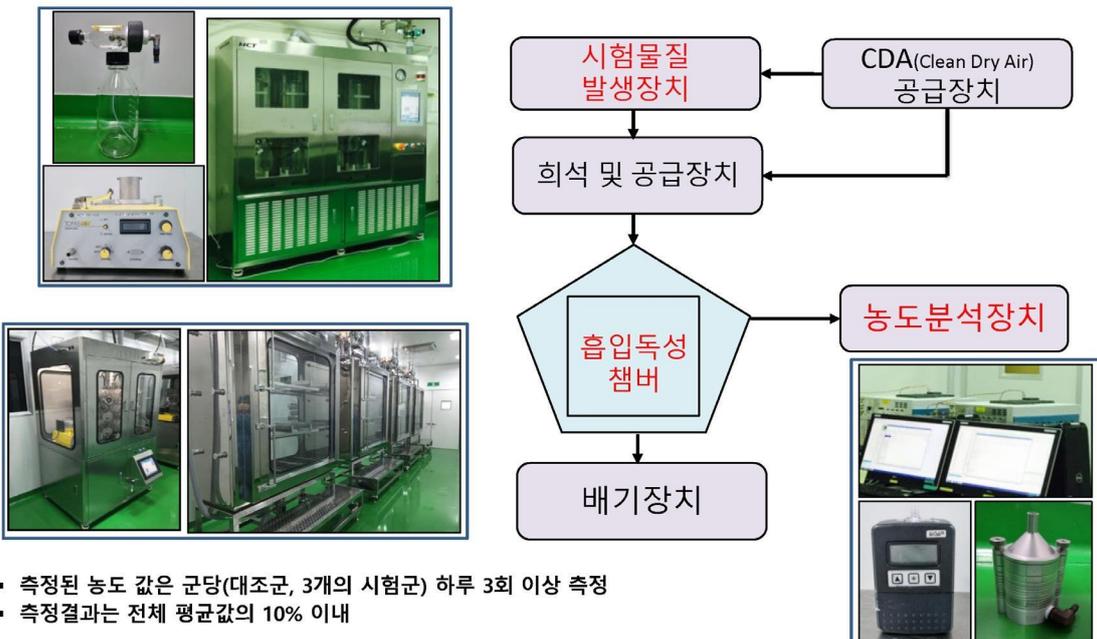
\* IACUC : 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)

\*\* GLP : 우수실험실 운영 규정(Good Laboratory Practice)

† 총 노출시간에 따라 시험 구분: 28일(아급성), 90일(아만성), 2년(발암성)

## 2 흡입독성시험 수행

### 흡입노출



- 측정된 농도 값은 균당(대조군, 3개의 시험군) 하루 3회 이상 측정
- 측정결과는 전체 평균값의 10% 이내

## 2 흡입독성시험 수행

안전은 권리입니다

### 조직병리 검사

#### 부검

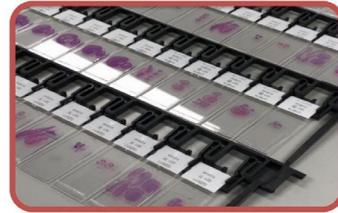
- 체강, 표면, 전신의 장기조직

#### 장기중량

- 부신, 뇌, 심장, 신장, 간, 폐, 비장, 흉선, (수컷) 고환, 부고환, (암컷) 난소, 자궁

#### 조직병리

- 발암성 기준 수컷 53개, 암컷 51개 장기\*



#### \* 조직병리 검사 장기

[공통] 부신, 대동맥, 골수, 뇌, 맹장, 결장, 십이지장, 식도, 안구, 대퇴골, 하더선, 심장, 회장, 공장, 신장, 누선, 후두, 간, 폐, 기관지관지림프절, 장간막림프절, 유선, 비장, 후각망울, 시신경, 췌장, 부갑상선, 뇌하수체, 직장, 악하선, 설하선, 이하선, 좌골신경, 골격근, 피부, 척수, 비장, 흉골, 슬관절, 위, 치아, 흉선, 갑상선, 혀, 기관, 방광, 짐발선(47개)

[수컷] 고환, 부고환, 전립선, 정낭, 응고선, 포피선(6개)

[암컷] 난소, 자궁, 질, 음핵선(4개)

25

산업위생연구원  
안전보건공단

## 2 흡입독성시험 수행

안전은 권리입니다

### 임상병리 검사

#### 혈액학적 검사

- 적혈구지수, 백혈구지수, 혈소판, 응고능 등 12개\* 항목

#### 혈액생화학적 검사

- 아미노기전이효소, 단백질, 전해질 등 17개\*\* 항목

#### 기관지폐포세척액 검사

- 젖산탈수소효소, 총단백, 알부민, 총세포수, 세포감별계수



#### \* 혈액학적 검사 12개 항목

적혈구수, 혈액소량, 헤마토크리치, 평균적혈구용적, 평균적혈구헤모글로빈량, 평균적혈구헤모글로빈 농도, 망상적혈구, 백혈구수, 백혈구감별계수, 혈소판수, 프로트롬빈시간, 부분활성트롬보플라스틴시간

#### \*\* 혈액생화학적 검사 17개 항목

아스파테이트 아미노기전이효소, 알라닌 아미노기전이효소, 알칼라인 포스파타제, 총빌리루빈, 총단백, 알부민, 알부민/글로불린 비율, 총콜레스테롤, 트리글리세라이드, 혈당, 혈액요소질소, 크레아티닌, 칼륨, 칼슘, 염소, 무기인, 나트륨

26

산업위생연구원  
안전보건공단

## ◆ 발암성시험 추진절차

안전은 권리입니다

### ⑥ 흡입독성연구센터 흡입독성시험 추진절차



27 산업재해예방  
안전보건공단

## 3 최종보고서 작성

안전은 권리입니다

### ⑥ 통계처리

#### ✦ 일원배치분산(one-way ANOVA)

- 항목 : 체중, 사료섭취량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 등
- 사후검정 : Dunnett LSD Test 또는 Dunn Rank Sum Test

#### ✦ Kaplan-Meier 분석

- 시간에 따른 생존분석

#### ✦ Fisher's Exact Test

- 조직병리(비종양성 병변)

#### ✦ Peto method , Poly-k Test

- 종양 발생을 분석

28 산업재해예방  
안전보건공단

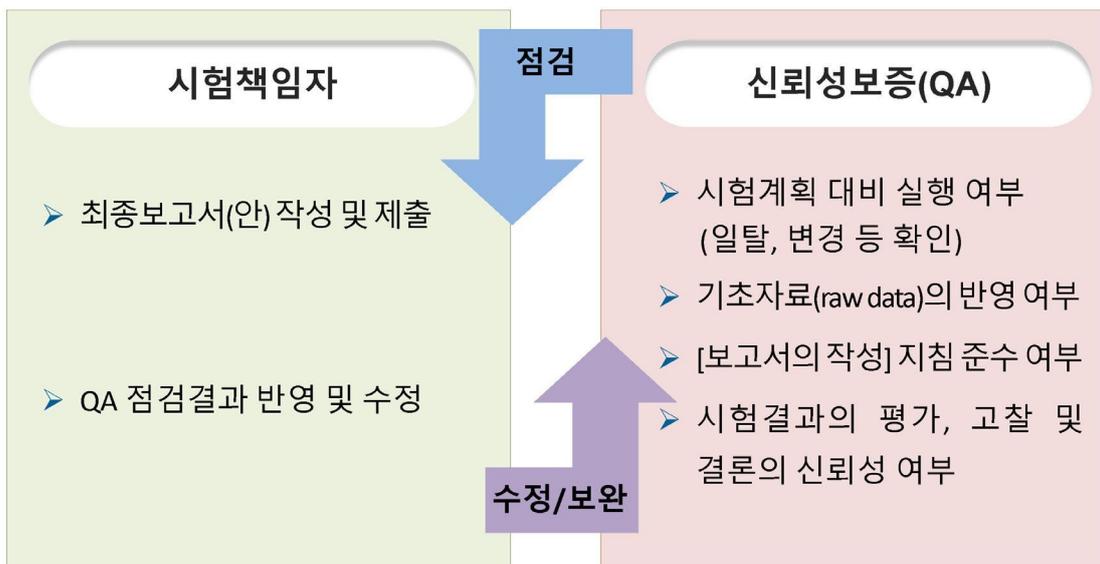
### 3 최종보고서 작성

#### 흡입독성시험 결과분석

- ✦ 체중 변화, 사료섭취량, 독성 징후, 사망 또는 이상증상
- ✦ 혈액 및 혈액생화학 분석 결과
- ✦ 기관지폐포세척액(BALF) 분석 결과
- ✦ 부검 육안소견 및 장기중량
- ✦ 조직병리학적 검사 결과
- ✦ 사육환경 및 챔버 내 환경 정보(온도, 습도, 환기횟수 등)
- ✦ 시험물질 노출 농도
- ✦ 실험 데이터의 통계결과, 생물학적 유의성, 각항목간 연관성 등의 평가 결과

### 3 최종보고서 작성

#### 최종보고서 작성 및 신뢰성보증 점검



## ◆ 발암성시험 추진절차

### ⑥ 흡입독성연구센터 흡입독성시험 추진절차



## 4 운영위원회 개최

### ⑥ 화학물질 유해성시험 평가 운영위원회

#### ✦ 구성

- 연구원 및 공단 본부
- 관련 정부 부처 화학물질 관련 담당 공무원 : 고용노동부, 환경부, 식품의약품안전처
- 학계 전문가 : 독성시험, 환경독성, 화학물질, 직업의학, 산업위생, 직업간호 등
- 노동계 및 경영계 전문가

#### ✦ 역할

- 시험평가 대상물질 선정 및 평가항목 검토
- 시험평가가 수행된 화학물질 및 시험항목에 대한 시험결과 검토
- 그 밖의 시험평가 사업과 관련된 사항



## ◆ 발암성시험 추진절차

안전은 권리입니다

### 흡입독성연구센터 흡입독성시험 추진절차



## 5 시험결과 활용

안전은 권리입니다

### 논문 및 학술대회 발표

✦ 흡입독성시험 관련 논문 : 33편 (SCIE급 27편, 82%)

Contents lists available at ScienceDirect  
**Toxicology Reports**  
 journal homepage: [www.elsevier.com/locate/toxrep](http://www.elsevier.com/locate/toxrep)

Thirteen-week inhalation toxicity study of 1-propanol in F344 rats  
 Yong-Soon Kim\*, Ka-Young Park, Eun-Sang Cho  
 Chemical Research Bureau, Occupational Safety and Health Research Institute, KOSHA, Daejeon 34122, Republic of Korea

ARTICLE INFO  
 Handling Editor: Dr. Aristidis Tsamakis  
 Keywords: inhalation toxicity study; no-observed adverse-concentration level; occupational exposure; 1-Propanol

ABSTRACT  
 1-Propanol is potentially a filling and a...  
 Clinical signs...  
 weight, and...  
 9.54 ppm. It...  
 respectively...  
 mean body...  
 be an...  
 estimated to...

**Inhalation Toxicology**  
 International Forum for Respiratory Research  
 ISSN: 0895-8378 (Print) 1091-7691 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ihht20>

**Assessment of cyclohexanone toxicity in inhalation-exposed F344 rats and B6C3F1 mice: applications in occupational health**  
 Cheol Hong Lim, Yong Hoon Lee, Yong Soon Kim, Hyun Sung Choi & Dong Seok Seo

# 5 시험결과 활용

안전은 권리입니다

## 공단 MSDS 반영

MSDS 최신화 정보 제공 및 반영 : 54건



물질안전보건자료  
(Material Safety Data Sheet)



**나. 건강 유해성 정보**

- 급성독성**
  - 경구
    - LD50 1840 mg/kg 실험종 : Rat
    - ※출처 : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
    - ※출처 : National Library of Medicine(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CHEM>)
    - ※출처 : Hazardous Substances Data Bank(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>)
  - 경피
    - 자료없음
  - 흡입
    - 미스트 LC50 ≥ 5 mg/l 4 hr 실험종 : Rat ((LC50 ≥ 5.0 mg/L 4hr mouse))
    - ※출처 : 산업안전보건연구원 GLP 독성 시험, 2017

# 5 시험결과 활용

안전은 권리입니다

## 연구원 홈페이지 게시

시험결과 요약자료 : 137건(급성 74건, 반복 63건; '95~'15년 수행한 48건 포함)

소개

독성정보 조사보고서

Total 63 (1/7)

번호	제목
63	랫드 Anisole 아급성흡입독성시험
62	마우스 2-Methoxyethanol 아급성흡입
61	랫드 2-Methoxyethanol 아급성흡입

작성일 : 2021.05.17.

**랫드 Anisole 아급성흡입독성시험**

1. 시험물질 및 구분정보

물질명 : Anisole  
CAS No. : 100-66-3  
시험용도 : Sub-acute toxicity : inhalation(아급성독성시험 : 흡입)  
GLP/Non-GLP : GLP  
발행년도 : 2021  
시험번호 : GD0011

2. 시험방법

동물종/개종 : Rat(랫드)/Wistar Han  
노출경로 : Inhalation(Vapor)(흡입(증기))  
노출형태 : Whole body(전신노출)  
MNAO/OSD : 해당없음  
노출농도(목표/분위/변화) : 400 ppm, 800 ppm, 1200 ppm(396.93 ppm, 778.27 ppm, 1222.02 ppm; 1.79 mg/L, 3.57 mg/L, 5.36 mg/L)  
노출별 동물수(양성/수컷) : 5/5  
노출조건 : 6시간/일, 5일/주, 4주  
노출장치/군구 : 기준문헌의 채용변형, 할례학적 변형, 조직병리학적 소견을 참조하여 설정

3. 결과

결정관찰대 : NOAEC(No Observed Adverse Effect Concentration)  
관찰값 : 1222.02 ppm(5.46 mg/L)  
사망 : 관찰되지 않음  
양상양상 : 관찰되지 않음  
체중 : 양→ 1200 ppm에서 일시적인 체중감소가 관찰됨  
체중감소량 : 수컷 1200 ppm에서 3주 및 4주째 체중감소량 감소가 관찰됨  
부정 육안소견 : 특이소견 없음  
조직학적 소견 : 특이소견 없음  
행태학적 소견 : 수컷 400 ppm 및 1200 ppm에서 P1의 증가가 관찰됨  
행태학적 소견 : 양→ 400 ppm에서 P1의 증가와 800 ppm에서 P1의 증가가 관찰됨  
생화학적 소견 : 수컷 800 ppm에서 14일의 간소화 관찰됨(400 ppm 및 1200 ppm에서 C1의 증가가 관찰됨)  
생화학적 소견 : 수컷 800 ppm 및 1200 ppm에서 ALT의 증가가 관찰됨  
행태학적 소견 : 양→ 1200 ppm에서 19일의 간소화가 관찰됨  
노소견 : 수컷에서 없음  
장기중립 소견 : 양→ 1200 ppm에서 부신 및 간의 절대 및 상대 장기중립의 증가가 관찰됨  
조직학적 소견 : 양→ 800 ppm 및 1200 ppm에서 간세포 비대가 관찰됨

4. 결론

NOAEC 값이 1222.02 ppm(5.46 mg/L)으로 제안됨

발간자료

참여담당

검색

508

414

448

특허

✦ 흡입독성시험 노출 관련 특허 : 6건

- 흡입독성시험용 미스트 발생기(제10-2018-0126001호, `20.10.8.)
- 흡입독성시험용 미스트 발생기(제10-2018-0126021호, `20.10.8.)
- 고농도 증기발생이 가능한 유기용제 가스 발생장치(제10-2018-0135120호, `20.5.27.)
- 포터블 타입의 일체형 흡입노출 실험장치(제10-2019-0115317호, `21.4.21.)
- 비부노출 흡입실험장치용 챔버 밀봉부재(제10-2019-0115316호, `21.4.26.)
- 나노입자 다중 발생장치(제10-2020-0097259호, `22.1.4.)

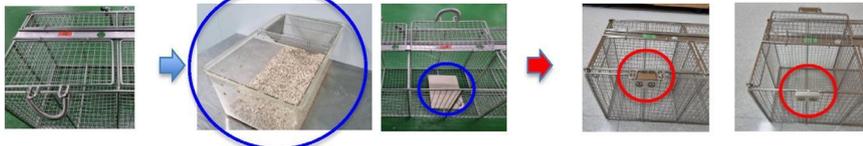


## Ⅲ 발암성시험 중장기 로드맵

# 1 흡입독성시험 노하우(know-how) 축적

## 시험 기술 및 설비 운영 향상

### 실험동물 사육 환경 개선(완료 및 진행)

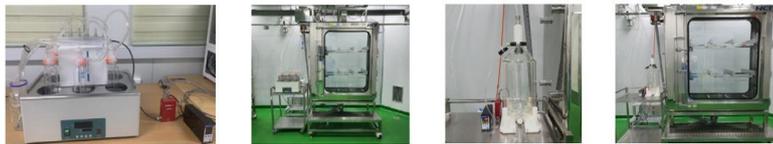


### 실험동물 종 변경(완료 및 진행)



\* 사진출처: <https://www.envigo.com/research-models>

### 시험물질 발생장치 개선(진행)



# 2 한계점 및 개선 요구 사항

### 시험물질 발생 형태(성상) 제한

- 현재 발암성 시험 노출은 증기(vapor)형태의 시험물질만 진행
- 사용 중인 챔버는 다단 및 복합형(범용) 형태로, 에어로졸 발생 시 상대적으로 많은 인력과 유지·보수 시간 소요

### 시험물질 선정의 한계

- 화학물질 데이터베이스 스크리닝 방식은 시험물질 선정에 한계가 있음
  - 발암성시험의 특성(시간, 인력, 비용 소요)상 단기간에 많은 유해성 정보 생산이 불가능

### 국가적 차원에서 흡입독성연구센터 활용 필요

- 독성시험 범위를 확대하여 사회적 이슈물질 대응 필요

### 3 한계점 및 개선 방향



### 4 중장기 로드맵

#### 흡입독성연구센터 시험 및 연구 방향

<p><b>독성평가 대상물질 선정 연구</b></p>	<p><b>독성평가 고도화 연구</b></p>	<p><b>독성평가 결과의 사회적 기여 및 활용 연구</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 구조적정량활성관계(QSAR*)</li> <li>· 독성발현경로(AOP)**</li> <li>· 유전자 발현 및 네트워크</li> <li>· 유전독성시험(스크리닝)</li> </ul> <p><small>* QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship (구조-활성 상관관계) ** AOP : Adverse Outcome Pathways(독성발현경로)</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 비유전성 발암 평가 연구</li> <li>· 대체시험법 적용 가능 연구</li> <li>· 단기발암성 모델 적용 연구</li> <li>· 시험설비 개선</li> <li>· 시험결과의 신뢰성 향상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 국가협의체 네트워크 구축방안</li> <li>· 유해성 평가 기관과의 협업 연구 (이슈 물질 대응 등)</li> </ul>
<p><b>예측, 스크리닝</b> (데이터베이스(DB) 기반)</p>	<p><b>독성(발암성)기전</b></p>	<p><b>다기관 협력관계 구축</b></p>

## 산업화학물질 유해성 규명

산재 사고사망 절반으로 줄입시다!

안전은 권리입니다

감사합니다



산업재해예방  
안전보건공단

# IV. 산업안전보건연구원 발암성시험 (흡입노출) 추진사례

산업안전보건연구원 서동석 연구위원



산재 사고사망 절반으로 줄입시다

안전은 권리입니다

## 산업안전보건연구원 발암성시험(흡입노출) 추진사례



산업안전보건연구원  
산업화학연구실 흡입독성연구센터

서동석 Ph.D, DKBT

산업재해예방  
안전보건공단

## Contents

안전은 권리입니다

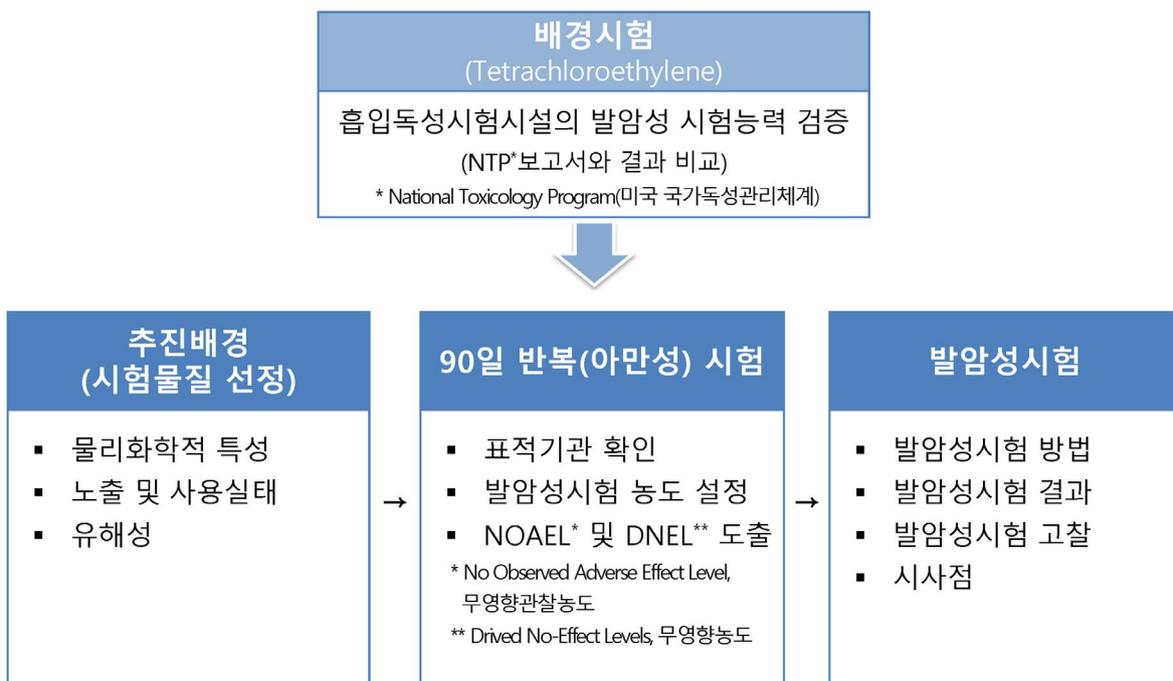
-  I. 발암성(배경) 시험(Tetrachloroethylene)
-  II. Cyclohexanone 발암성시험 추진배경
-  III. Cyclohexanone 90일 반복(아만성) 시험
-  IV. Cyclohexanone 발암성시험 방법
-  V. Cyclohexanone 발암성시험 결과
-  VI. Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰 및 시사점

산업재해예방  
안전보건공단



# I 발암성(배경)시험 (Tetrachloroethylene)

## ◆ 발암성시험(Cyclohexanone) 추진 절차

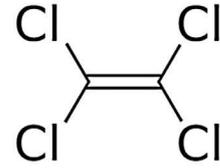


# 1 발암성(배경)시험(Tetrachloroethylene)

안전은 권리입니다

## 시험목적

- 발암성시험의 배경자료 및 기술 추적
- Tetrachloroethylene의 발암성 등 독성확인
- 흡입독성시험시설의 발암성 시험능력 검증(NTP보고서와 결과 비교)



## 시험물질의 유해성, 위험성

- 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2
- 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(마취영향)
- 발암성 : 고용노동부 구분1B(IARC "2A")**



5 산업재해예방  
안전보건공단

# 1 발암성(배경)시험(Tetrachloroethylene)

안전은 권리입니다

## 시험군 구성

- 실험 동물 : 특정병원체 부재 (SPF; Specific Pathogen Free)
- 연령 : 7주 (체중  $\pm 20\%$  이내)

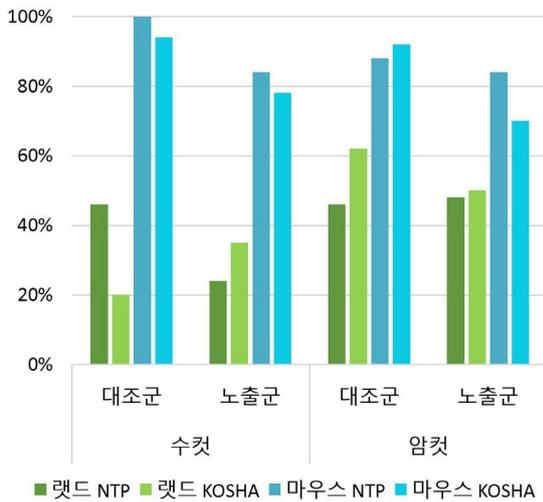
그룹		농도 (ppm)	동물 수	동물번호	
				수컷	암컷
랫드 (Rat: F344)	대조군	0	100	001~050	101~150
	노출군	400	100	051~100	151~200
마우스 (Mouse: B6C3F1)	대조군	0	100	001~050	101~150
	노출군	200	100	051~100	151~200

6 산업재해예방  
안전보건공단

# 1 발암성(배경)시험(Tetrachloroethylene)

안전은 권리입니다

## 생존률



구분		수컷		암컷	
		대조군	노출군	대조군	노출군
랫드	NTP	46%	24%	46%	48%
	KOSHA	20%	35%	62%	50%
마우스	NTP	100%	84%	88%	84%
	KOSHA	94%	78%	92%	70%

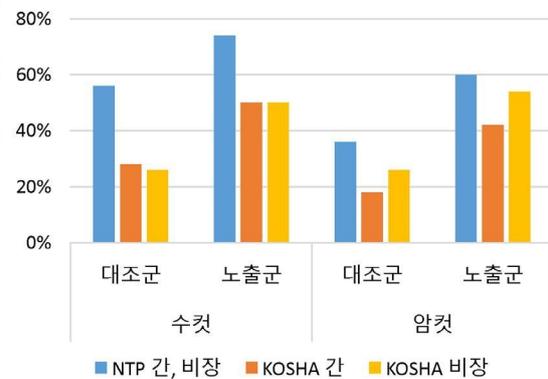
# 1 발암성(배경)시험(Tetrachloroethylene)

안전은 권리입니다

## 종양성 병변(랫드)

- 노출군에서 단핵세포구 백혈병이 증가 → 시험물질이 발병률을 증가시킴
- 작용기전(Mechanism Of Action) 정보(Kathryn Z. Guyton 등, 2014)
  - 가설 없음; 마우스 용혈과 골수 독성 연구에서 생물학적 가능성을 지원하고 있음

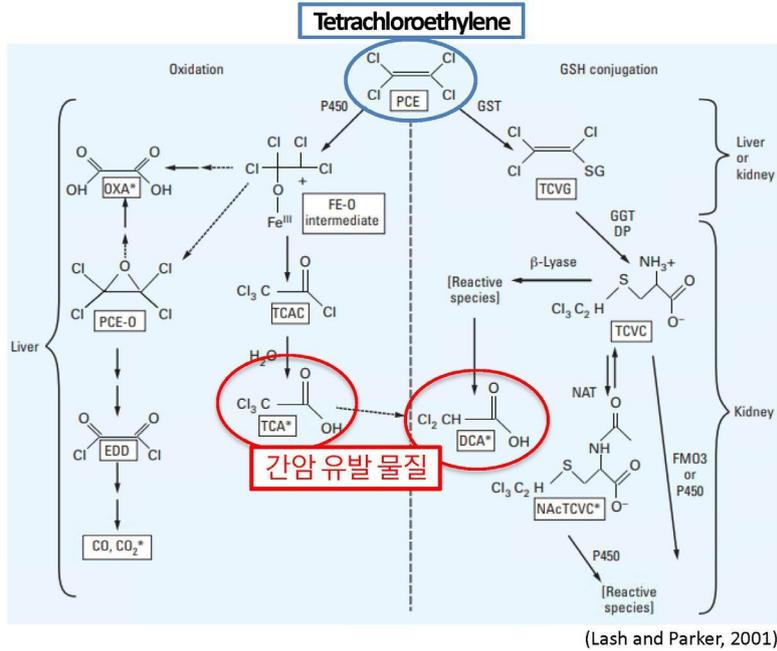
구분	Mononuclear cell leukemia (단핵세포구 백혈병)	수컷		암컷	
		대조군	노출군	대조군	노출군
NTP	간, 비장	28/50 (56%)	37/50 (74%)	18/50 (36%)	30/50 (60%)
KOSHA	간	14/50 (28%)	25/50 (50%)	9/50 (18%)	21/50 (42%)
	비장	13/50 (26%)	25/50 (50%)	13/50 (26%)	27/50 (54%)



# 1 발암성(배경)시험(Tetrachloroethylene)

안전은 권리입니다

## Tetrachloroethylene 대사체계



9 산업위해예방 안전보건공단

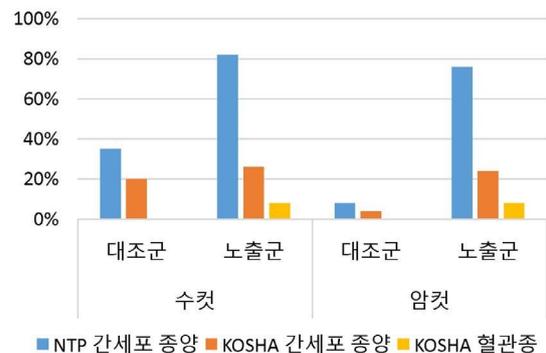
# 1 발암성(배경)시험(Tetrachloroethylene)

안전은 권리입니다

## 종양성 병변(마우스)

- 노출군에서 간세포 종양 증가 → 시험물질이 발병률을 증가시킴
- JISA1993; 혈관종 2~4%/암컷과 수컷
- 작용기전(MOA) 정보(Kathryn Z. Guyton 등, 2014)
  - 가설(PPAR $\alpha$  활성화, 돌연변이성, DNA 메틸레이션, 산화적 스트레스)에 대한 충분한 정보 없음

구분	간 병변	수컷		암컷	
		대조군	노출군	대조군	노출군
NTP	Hepatocellular tumors (간세포 종양)	17/49 (35%)	41/50 (82%)	4/48 (8%)	38/50 (76%)
	Hemangioma (혈관종)	0/50 (0%)	4/50 (8%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)
KOSHA	Hepatocellular tumors (간세포 종양)	10/50 (20%)	13/50 (26%)	2/50 (4%)	12/50 (24%)
	Hemangioma (혈관종)	0/50 (0%)	4/50 (8%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)

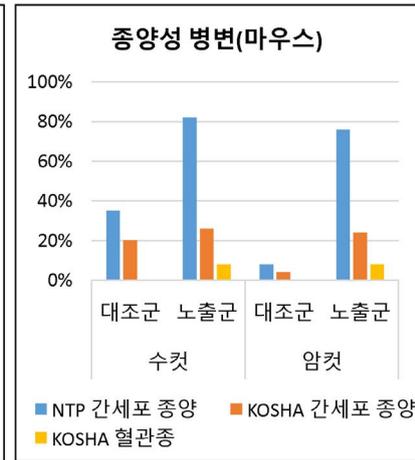
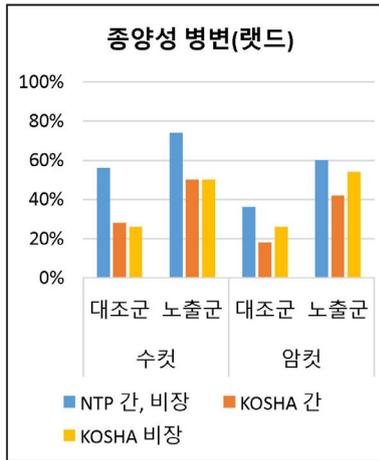
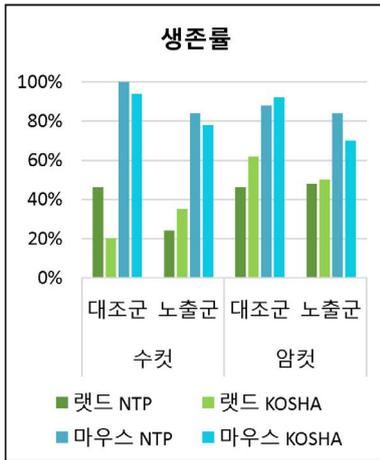


10 산업위해예방 안전보건공단



배경시험 결과의 시사점

- ✦ 랫드 및 마우스 모두 NTP 결과와 유사한 발현 양상을 보였음
- ✦ 흡입 발암성시험을 위한 시설·설비 및 시험능력 검증 완료

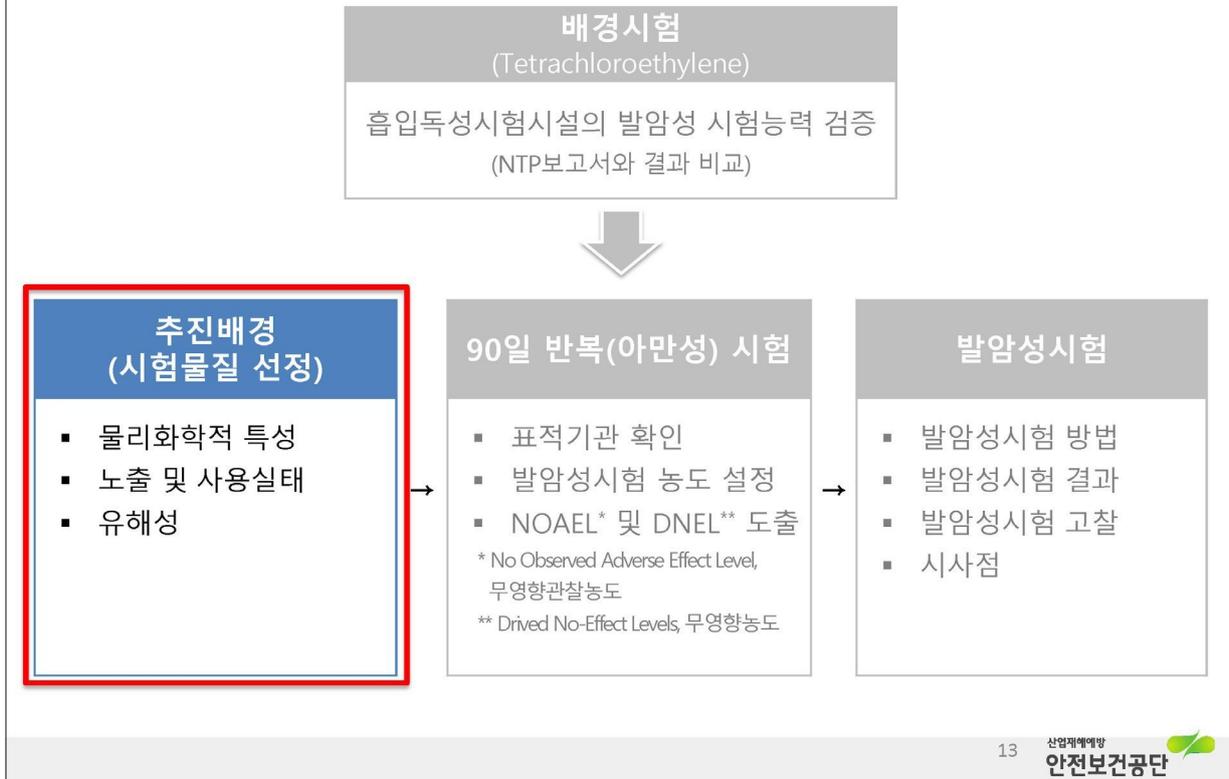


II Cyclohexanone

발암성시험 추진배경

## ◆ 발암성시험(Cyclohexanone) 추진 절차

안전은 권리입니다

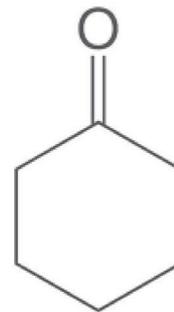


## 2 Cyclohexanone 발암성시험 추진배경

안전은 권리입니다

### 물리·화학적 특성

1. CAS No. : 108-94-1
2. 분자량 : 98.15 g/mol
3. 성상 : 무색의 액상
4. 냄새 : 페퍼민트 또는 아세톤
5. 밀도 : 0.9478 g/mL
6. 증기압 : 5 mmHg(20°C)
7. 소수성 정도(logPow) : 0.86 (25°C) : 생물 농축성 예상(logPow <1)
8. 역학 점도(dynamic viscosity) : 2.2 mPa.s(25 °C)
9. 동적 점도(kinematic viscosity) : 2.32 mm<sup>2</sup>/s(흡입독성 유해성 구분 2 해당)
10. 끓는점 : 155.65°C
11. 물 용해도 : 8.6 g/100 mL(20°C)



용도 및 사용실태

- 반도체 및 LCD 제조의 포토공정에서 감광제 용제, 페인트에서 용제, 기타 살충제 및 세척제 등의 용매로 사용
- 869개소 사업장에서 총 586,221톤을 사용하고 있으며, 노출 근로자수는 98,202명으로 확인됨(2014년 작업환경실태조사)
- 취급량이 많은 공정은 제조, 반응, 혼합(시클로헥사논 유통-사용 실태조사)
- 반도체 공장(7개소)에서도 시클로헥사논을 함유한 15개 제품을 사용(2015년, 실태조사, 공단)

※ 2019년 작업환경실태조사 결과: 사업장 1,140개소, 사용량 1058톤, 노출 근로자수 24,002명  
 - 업종: 전자관 또는 반도체 소자 제조업, 강선건조·수리업, 도료·플라스틱가공제품·원동기 제조업, 인쇄업, 자동차 및 모터사이클 수리업 등  
 - 용도: 안료, 도료, 잉크·첨가제, 연화제·경화 촉진제, 원료, 중합개시제, 희석제 등

노출 현황

국내(2010년 작업환경측정결과)

공정	농도 수준
반도체, 인쇄 및 세척, 의료용품 조립, 도료제조업의 배합/분산, 포장	0.273 ~ 9.473 ppm

국외(US Occupational Exposure survey, NIOSH1983)

공정	농도 수준
스크린 인쇄	2.8~28 ppm (11~94 mg/m <sup>3</sup> )
종이와 비닐 벽 커버 제조	0.1~2.0 ppm (0.4~8.0 mg/m <sup>3</sup> )

※ 노출기준

구분	노출기준
고용노동부	TWA 25 ppm, STEL 50 ppm
ACGIH	TWA 20 ppm, STEL 50 ppm



유해성 : 동물

✦ 유전독성 : 발암 가능성 예측

- 복귀돌연변이시험 : 음성(Haworth 등, 1983)
- 염색체이상시험 : 음성(Aaron 등, 1985)
  - 대사체가 없을 때 유전자 돌연변이 유도
  - 대사체가 있을 때는 유도되지 않음
- 배양된 인간 백혈구에서 염색체 이상 유발(Collin, 1971, Lederet 등, 1971)
- 인간 림프구에서 염색체 손상 증가(Dyshlovoi 등, 1981)
- 수컷 랫드 골수세포에서 염색체 이상 유도(de Hondt 등, 1983)
- 소핵시험 결과 : 양성(2013년 연구원 결과)



유해성 : 동물

✦ 급성독성

구분	노출 방법	동물 종	성별	시험결과 (g/kg bw)	비고
반수치사량 (LD <sub>50</sub> ) (Gupta 등, 1979)	경구 투여	마우스	수컷	2.07	- 혼수 - 중추신경계 억제 및 호흡 정지로 인한 사망 - 마우스에서 복막 및 장 출혈 - 자극성
			암컷	2.11	
		랫드	수컷	1.8	
			암컷		
	복강 투여	마우스	수컷	1.23	
		랫드	수컷	1.13	
토끼		수컷	1.54		
기니피그		수컷	0.93		
피부 알러지 (Bruze 등, 1988)	피부	기니피그	GPMT 법	음성	
안 자극 (Smyth 등, 1696)	안구	토끼	-	자극성	면실유로 희석

유해성 : 동물

반복독성

노출 방법	동물 종	성별	노출 기간	노출량	시험결과	
경구 노출	마우스 (Ljinsky & Kovatch, 1986)	수컷	13주 노출	47,000 mg/L	1-3 사망	47,000 mg/L의 흉선 과형성 (hyperplasia) 관찰됨
			13주 노출	34,000 mg/L	1 사망	
		암컷	13주 노출	47,000 mg/L	2-3 사망	
흡입 노출	토끼 (freon 등, 1943)	암·수	3주 노출	12,000 mg/m <sup>3</sup>	2/4 사망	혼수, 조정능력 상실
			10주 노출	5,560 mg/m <sup>3</sup>	사망 동물 없음	혼수, 조정능력 상실
			10주 노출	1,200 mg/m <sup>3</sup>		약한 결막 자극
			10주 노출	750 mg/m <sup>3</sup>		독성영향 없음

유해성 : 동물

반복독성

동물 종	노출방법	노출기간	노출량	시험결과
비글견 (Koeferl 등, 1981)	정맥 투여	18-21일 투여	-	빈사, 중추신경계 영향, 간/신장 독성
랫드 (Greener 등, 1982)	정맥 투여	28일 투여	50-100 mg/kg	독성 없음
기니피그 (Greener & Youkiis, 1984)	정맥 투여	3회 투여	0.5 ml	수정체 변화
토끼	피내 투여	3회 투여	0.5 ml	국소 작용 없음
랫드 (전기생리학 및 신경병리학적 검사) (perbellini 등, 1981)	복강 투여	2 회/일, 13주 투여	200 mg/kg	말초 신경계에 영향이 없음

## 2 Cyclohexanone 발암성시험 추진배경

안전은 권리입니다

### 유해성 : 사람

- ✦ 피부 알러지 보고(5명)(Bruze et al., 1988)
- ✦ 눈, 코, 목 자극성(Krasavage et al., 1982)
- ✦ 호흡 및 피부 노출시 신경계 기능, 혈액, 호흡에 차이가 없음 (Bereznyak, 1984)
- ✦ 5년 이상 cyclohexanone에 노출된 30대 노동자 그룹에서 간질환 징후 보고(Bereznyak, 1984)

※ 동물시험 결과와 유사한 영향을 보이는 것으로 판단됨

21 산업위생연구원  
안전보건공단

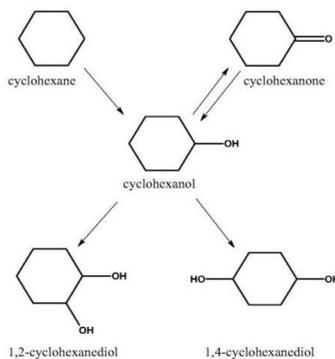
## 2 Cyclohexanone 발암성시험 추진배경

안전은 권리입니다

### 흡입, 분포, 대사, 배출(ADME)

- ✦ 흡수(Mráz 등, 1994; OEL, 1993; A&H, 1999)
  - 흡입(흡수율 57~59%), 피부(37~69 mg/cm<sup>2</sup>/hour), 섭취

### ✦ 대사 및 배출



배출(소변)	사람(흡입) (Flek 등, 1989)	랫드(정맥투여) (Greener 등, 1982)
Cyclohexanol-Glucuronide conjugate	3.5%	15~35%
1,2-cyclohexanediol	68.4%	1% 미만
1,4-cyclohexanediol	28.1%	

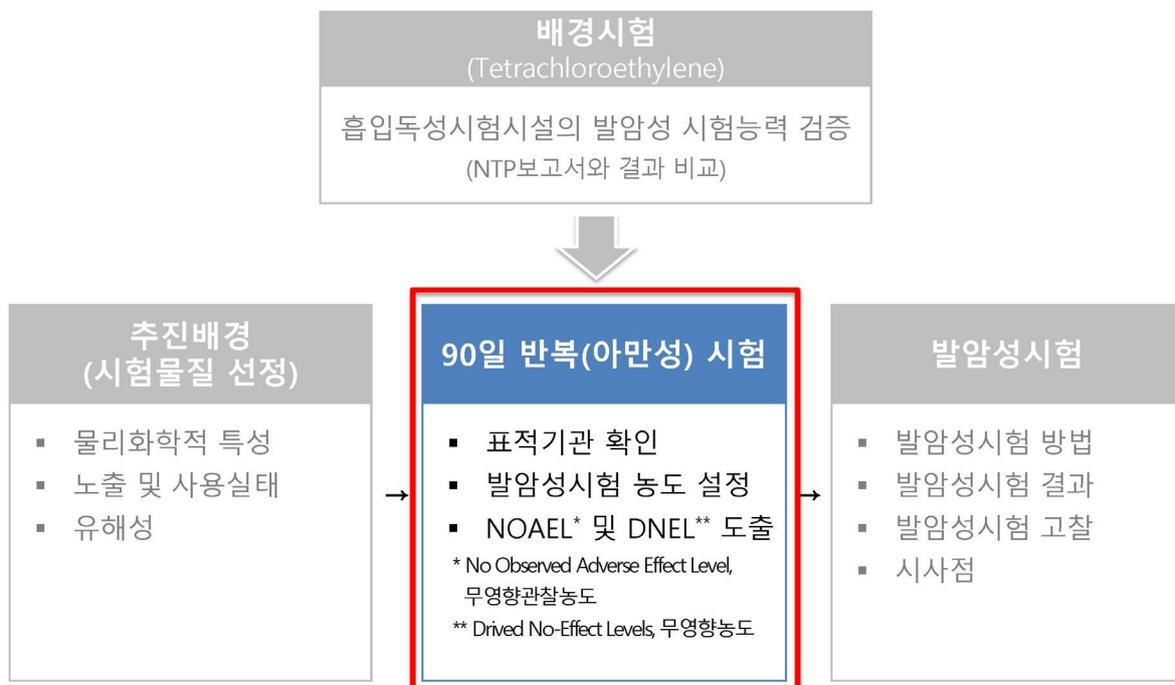
22 산업위생연구원  
안전보건공단



### III Cyclohexanone

## 90일 반복(아만성) 시험

### ◆ 발암성시험(Cyclohexanone) 추진 절차



3

Cyclohexanone 90일 반복(아만성)시험

안전은 권리입니다



시험방법

구분	F344 랫드	B6C3F1 마우스
노출농도	100, 250, 625 ppm*	
노출방법	Cyclohexanone 증기를 발생시켜 청정공기와 혼합하여 노출시킴	
분석방법	호흡기 근처에 연결된 샘플링 장치를 통하여 GC를 이용하여 30분 간격으로 분석	
관찰항목	1. 일반증상, 2. 체중 및 사료섭취량, 3. 안과학적 검사, 4. 혈액학적 검사, 5. 혈액생화학적 검사, 6. 부검, 7. 장기중량 측정, 8. 조직병리학적 검사	

급성독성시험 2,000 ppm에서 1/6이 사망한 결과를 참고하여 안정적으로 노출가능한 최대 농도인 625 ppm을 고농도로 설정한 후 공비 2.5을 적용하여 중농도와 저농도를 설정함

3

Cyclohexanone 90일 반복(아만성)시험

안전은 권리입니다



결과

구분	노출 농도	F344 랫드		B6C3F1 마우스	
		수컷	암컷	수컷	암컷
혈액생화학적 검사	250 ppm 625 ppm	ALT, AST 증가 ALT, AST 증가	- ALT, BUN 증가	시험물질 노출관련 영향 없음	
장기중량	250 ppm 625 ppm	간 무게 증가 간 무게 증가	- -		
조직병리학적 검사	250 ppm 625 ppm	담관 과형성 담관 과형성	- 담관 과형성		
표적기관(Target organ)	-	간, 신장		확인되지 않음	
NOAEL	-	100 ppm		> 625 ppm	



아만성시험 결과의 시사점

- ✦ 흡입노출이 간과 신장에 영향을 줄 수 있다는 추가적인 증거자료 로 활용
- ✦ 흡입노출시험을 통한 DNEL값 제안

TLV Chronology

1946-1947: MAC-TWA, 100 ppm  
 1948-1960: TLV-TWA, 100 ppm  
 1961-1980: TLV-TWA, 50 ppm  
 1979 proposed: TLV-TWA, 25 ppm; TLV-STEL, 100 ppm  
 1981-2002: TLV-TWA, 25 ppm  
 1981-1986: TLV-STEL, 100 ppm  
 1985 proposed: Withdraw TLV-STEL  
 1985-present: Skin  
 1987: TLV-STEL withdrawn  
 1995 proposed: A4, Not Classifiable as a Human Carcinogen  
 1996-2002: TLV-TWA, 25 ppm; Skin; A4  
 2002 proposed: TLV-TWA, 20 ppm; TLV-STEL, 50 ppm;  
  
 Skin; A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans  
 2003: TLV-TWA, 20 ppm; TLV-STEL, 50 ppm; Skin; A3

Substance Evaluation Conclusion as required by REACH article 48 and Evaluation Report for Cyclohexanone (2017. 6. 26)

- 흡입노출 시 DNEL로 EU IOEL 값 40 mg/m<sup>3</sup>
- 급성 감염에 대한 DNEL로 EU IOEL 단기 값 80 mg/m<sup>3</sup>
- 피부 노출 시 DNEL 값 4 mg/kg b.w.
  - ✓ 토끼의 피부 LD<sub>50</sub> 값보다 200배 이상 낮고, 랫드와 마우스 경구 연구의 NOAEL보다 100배 이상 낮음
  - ✓ 이를 고려하여 주요 연구를 보수적으로 선택하여 eMSCA 에서 제공된 값을 수용하였음.



아만성시험 결과의 시사점



가적인 증거자료 로 활용

Conclusion as required by REACH

The threshold limit value (TLV) of cyclohexanone is set at 25 ppm in Korea. This criterion reflects that of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) of 1986. However, in order to minimize the effects on the CNS, liver, and kidney, the TLV was set to 20 ppm and the short-term exposure limit (STEL) was set to 50 ppm, owing to stimulation of the eyes, nose, and throat, in ACGIH. These criteria were revised in 2002 and adopted in 2003 (Yang Dong et al., 2009a).  
 In conclusion, inhalation exposure to cyclohexanone vapors for 13 weeks induced hepatotoxicity and renal toxicity in rats of both sexes. The NOAEL was considered 100 ppm for the hepatic endpoint in F344 rats and >625 ppm in B6C3F1 mice. Based on the results of this study, NOAEL converted to human exposure in accordance with the guidance on information requirements and chemical safety assessment was calculated to be 50 ppm. The derived no-effect level (DNEL) was calculated as 2 ppm by applying an interspecies factor of 2.5, intraspecies factor of 5, and exposure duration factor of 2 as default assessment factors (ECHA, 2012).

1985-present: Skin	➢ 급성 감염	
동물 종	F344 랫드	B6C3F1 마우스
DNEL	2 ppm	-
2003: TLV-TWA, 20 ppm; TLV-STEL, 50 ppm; Skin; A3	제공	

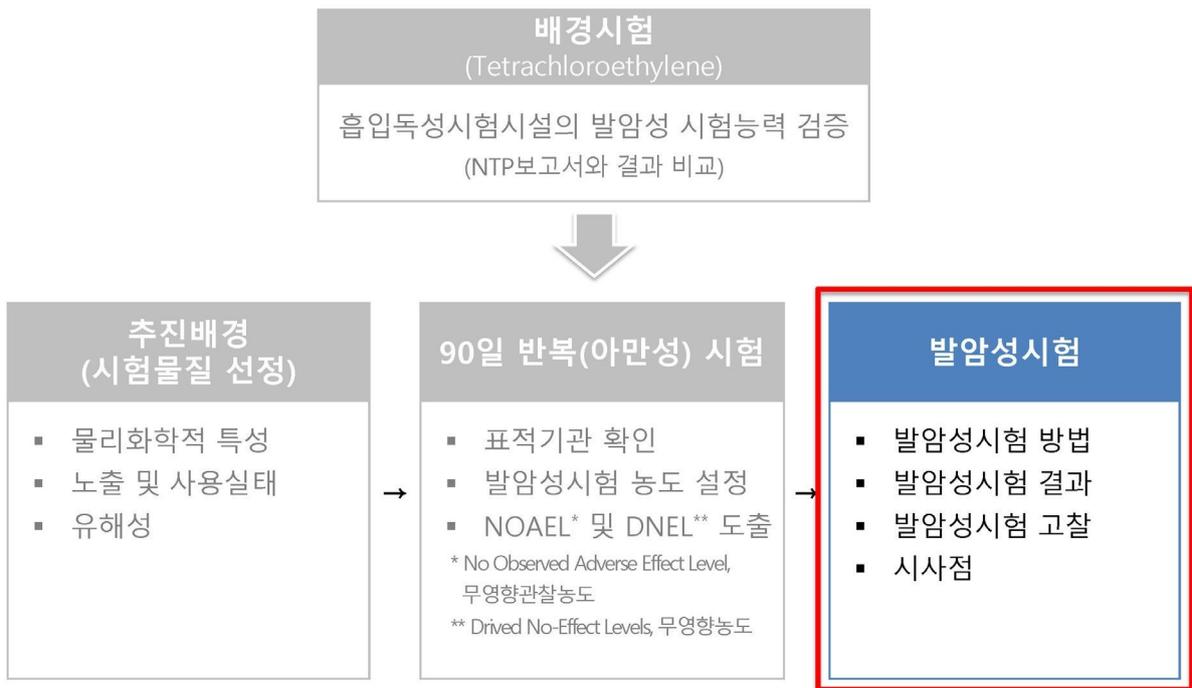


IV

# Cyclohexanone

## 발암성시험 방법

### ◆ 발암성시험(Cyclohexanone) 추진 절차



시험군의 구성

노출농도 설정이유

- 문헌 및 90일 반복흡입독성시험 결과, 간과 신장에 병리소견이 관찰되는 농도에 노출기간을 고려하여 고농도를 설정하고, 공비 3을 적용하여 중·저농도 설정

동물 종	시험군	농도(ppm)	사용 동물수
랫드	대조군(C)	0	400마리 (시험군별 수컷 50 + 암컷 50)
	저농도(T1)	20	
	중농도(T2)	60	
	고농도(T3)	200	
마우스	대조군(C)	0	400마리 (시험군별 수컷 50 + 암컷 50)
	저농도(T1)	50	
	중농도(T2)	150	
	고농도(T3)	450	

노출 및 분석

노출

- 랫드 24개월(2년), 마우스 18개월(1.5년) 노출
- 시험물질을 증기발생기에 넣은 후 청정공기를 주입하여 시험물질을 기화
- 기화된 증기는 실온보다 낮은 냉각콘덴서를 통과시켜 응축되지 않도록 함
- 기화된 시험물질과 청정공기를 혼합하여 설정된 농도로 흡입챔버 내에 공급
- 대조군은 청정공기만을 공급, 시험군과 동일한 환경 유지

분석

- 챔버 내 연결된 샘플링장치를 통하여 GC로 분석
- 분석은 농도별로 1일 3회 이상 측정 함



V

# Cyclohexanone

## 발암성시험 결과

### 5 Cyclohexanone 발암성시험 결과

#### 챔버농도

동물 종	노출농도	농도 (ppm)	평균농도-설정농도 차이(%)*	변동계수**
랫드 (n=522)	저농도	20.00±0.84	0.15	6.28
	중농도	60.27±2.56	0.51	4.83
	고농도	204.07±8.55	1.83	4.74
마우스 (n=387)	저농도	49.86±3.39	-0.28	6.80
	중농도	149.73±11.88	-0.18	7.93
	고농도	455.68±22.67	1.26	4.97

\*평균농도-설정농도 차이 = (평균농도 - 설정농도) / 설정농도 × 100

\*\*변동계수 = 표준편차 / 평균농도 × 100

5

Cyclohexanone 발암성시험 결과



생존률

동물 종	성별	구분	대조군	저농도	중농도	고농도
랫드	수컷	생존률	18%	14%	28%	20%
		평균수명	527.9일	509.2일	612.3일	543.2일
	암컷	생존률	58%	52%	48%	52%
		평균수명	635.9일	630.5일	624.4일	619.3일
마우스	수컷	생존률	96%	96%	96%	94%
		평균수명	539.3일	536.8일	543.8일	531.5일
	암컷	생존률	92%	92%	86%	92%
		평균수명	537.0일	524.5일	525.8일	541.6일

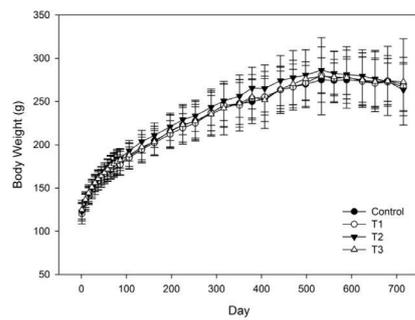
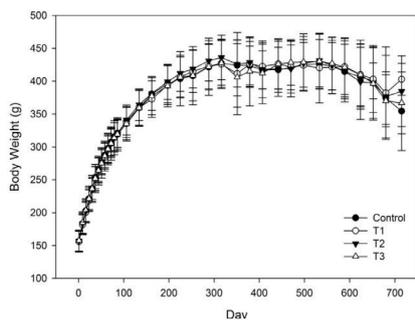
5

Cyclohexanone 발암성시험 결과

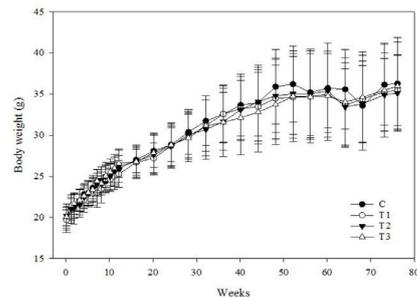
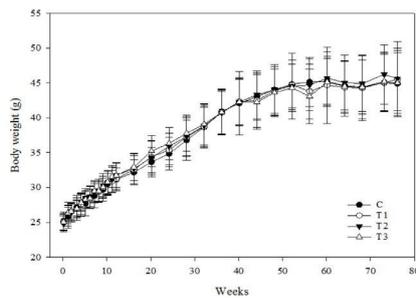


체중변화

랫드



마우스



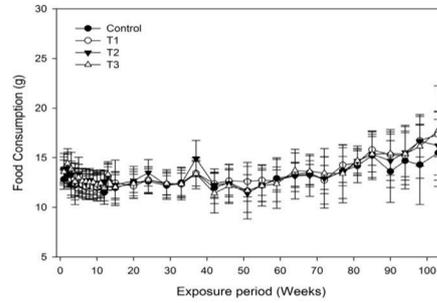
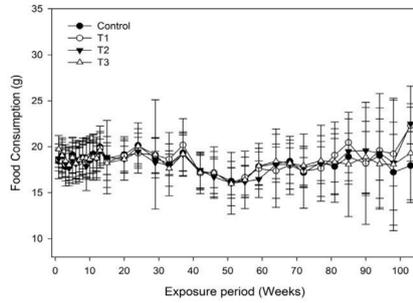
수컷

암컷

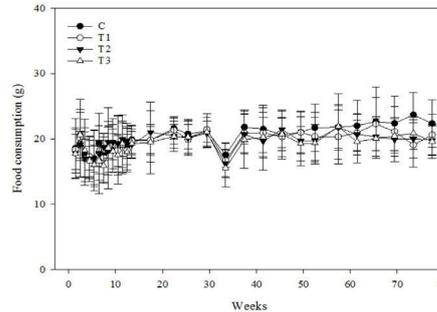
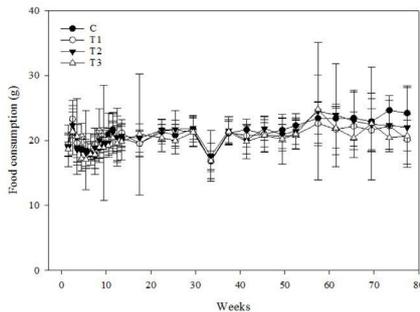


사료섭취량

랫드



마우스



수컷

암컷



일반증상

✦ 육안소견

동물종	일반증상	성	수컷				암컷			
		시험군	C	T1	T2	T3	C	T1	T2	T3
		동물수	50	50	50	50	50	50	50	50
랫드	체표면 종괴(mass)		5	0	2	0	3	3	7	7
마우스	체표면 종괴(mass)		0	0	1	0	0	0	0	0



조직병리학적 검사(종양성 병변)

동물 종	장기	소견	수컷				암컷			
			C	T1	T2	T3	C	T1	T2	T3
마우스	간	Adenoma, hepatocellular	7	11	8	10	1	0	1	2
		Carcinoma, hepatocellular	11	8	8	5	1	1	0	0
		Hemangioma	1	0	2	0	0	0	0	0
		Neoplasia, NOS	0	0	0	0	0	0	1	0
	폐	Adenoma, bronchioloalveolar	4	1	2	4	0	0	0	3
		Carcinoma, bronchioloalveolar	1	1	0	0	0	0	0	1
	갑상선	Adenoma, follicular cell	1	0	1	0	0	0	0	0
		Adenoma, C cell	0	0	0	1	0	0	1	0
	비장	Lymphoma, lymphoblastic	0	0	0	1	1	0	0	0
		Lymphoma, lymphocytic	1	0	0	0	0	0	0	0
		Lymphoma, NOS	0	0	0	0	0	1	0	0
		Leukemia, erythroid	0	0	0	0	0	0	0	2
		Lymphoma, pleomorphic	0	0	0	0	0	0	1	0
		Hemangioma	1	0	0	0	0	0	0	0
	흉선	Lymphoma, lymphoblastic	0	0	0	0	1	0	0	1
		Lymphoma, Plasmacytic	0	0	0	0	0	1	0	0
	림프절, 췌장	Lymphoma, lymphoblastic	0	0	0	0	0	0	0	1



조직병리학적 검사(종양성 병변)

동물 종	장기	소견	수컷				암컷			
			C	T1	T2	T3	C	T1	T2	T3
랫드	신장	Adenoma, cortical	0	0	0	1	0	1	0	0
		Carcinoma, cortical	0	0	0	0	0	0	0	1
		Pheochromocytoma, benign	3	1	2	4	1	1	0	0
		Pheochromocytoma, malignant	1	0	0	1	0	0	0	0
	갑상선	Adenoma, follicular cell	1	2	0	1	0	0	0	0
		Carcinoma, follicular cell	0	1	0	1	0	0	0	0
		Adenoma, C cell	2	0	1	1	2	0	0	2
		Carcinoma, C cell	0	0	0	1	0	1	1	0
		Neoplasia, NOS	0	0	0	1	1	0	0	0
	뇌하수체	Adenoma, pars distalis	16	13	17	12	20	18	16	19
		Carcinoma, pars distalis	0	1	1	0	1	0	0	1
		Adenoma, intermedia	0	0	0	1	0	1	0	2

## 5 Cyclohexanone 발암성시험 결과

안전은 권리입니다

### 조직병리학적 검사(종양성 병변)

동물 종	장기	소견	수컷				암컷			
			C	T1	T2	T3	C	T1	T2	T3
랫드	비장	Leukemia, large granular lymphocyte	13	4	10	12	8	4	3	11
		Histiocytic sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
		Leukemia, myeloid	0	2	0	0	0	1	0	0
		Leukemia, NOS	4	9	5	6	1	1	5	3
		Leukemia, erythroid	0	2	1	1	0	0	2	1
	고환	Adenoma, leydig cell	19	9	13	11	-	-	-	-
		Neoplasia, NOS	1	0	0	0	-	-	-	-
	폐	Adenoma, bronchioloalveolar	0	0	0	0	2	1	0	2
	젖샘	Adenoma	-	-	-	-	1	1	0	2
		Adenocarcinoma	-	-	-	-	0	0	1	1
		Fibroadenoma	-	-	-	-	4	4	6	8
		Fibrosarcoma arising in fibroadenoma	-	-	-	-	1	0	0	0

안전은 권리입니다



## VI Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰 및 시사점



## 기존 발암성시험 결과

✦ 경구 발암성 시험 결과(Ljinsky & Kovatch, 1986)

동물 종	성별	투여용량 (mg/l, ppm)	생존률 (%)	Liver-cell Adenoma or Carcinoma (간세포 선종 또는 암종)	Malignant lymphoma and leukemia (악성림프종 및 백혈병)
B6C3F1 마우스	수컷	13,000	70	13/46	-
		6,500	90	25*/51	-
		0	88	16/52	-
	암컷	25,000	15	2/41	0/41
		13,000	40	3/50	4/50
		6,500	85	6/50	17/50
		0	86	3/52	8/52

\* 통계적 유의성 있음



## 기존 발암성시험 결과

✦ 경구 발암성 시험 결과(Ljinsky & Kovatch, 1986)

동물 종	성별	투여용량 (mg/l, ppm)	생존률	Adrenal cortical Adenoma (부신피질선종)	Thyroid follicular-cell Adenoma-carcinoma (갑상선 여포세포 선종-암종)
Fischer 랫드	수컷	6,500	약간 감소	1/51	<b>6/51(p=0.053)</b>
		3,300	-	7*/52(p=0.03)	0/51
		0	-	1/52	1/52

- 용량-의존적인 체중감소가 투여군에서 관찰됨
- 사람과 관련이 없는 종양으로 평가되어 있음

\* 통계적 유의성 있음

## 6 Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰

안전은 권리입니다

### IARC 발암성 평가 결과

- + 동물실험에서 cyclohexanone의 발암성은 적절하지 않음
- + 사람에서 cyclohexanone의 발암성 정보는 없음

※ Cyclohexanone는 사람에서의 발암성으로 분류할 수 없음 (Group 3)

IARC Classifications

GROUP	WHAT IT MEANS	EXAMPLES
<b>Group 1</b> Carcinogenic to Humans	There is sufficient evidence the agent causes cancer in humans.	Solar radiation, processed meats, alcoholic beverages, smoking, asbestos, talc-based baby powder contaminated with asbestos
<b>Group 2A</b> Probably Carcinogenic to Humans	There is sufficient evidence the agent causes cancer in humans.	Anabolic steroids, high temperature frying, HPV, red meat, Roundup (glyphosate), Actos (pioglitazone), N-nitrosodiethylamine (NDMA)
<b>Group 2B</b> Possibly Carcinogenic to Humans	Limited evidence in humans and less than sufficient evidence in animals.	Aloe vera leaf extract, marine diesel fuel, gasoline, engine exhaust, Asian pickled vegetables, progesterin, perineal use of talc-based body powder
<b>Group 3</b> Not Classifiable as to its Carcinogenicity in Humans	Evidence is inadequate in humans and inadequate or limited in animals.	Coffee, low-frequency electric fields, dental materials, ceramic implants, chlorinated drinking water, tea, printing inks

45

산업위해예방  
안전보건공단

## 6 Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰

안전은 권리입니다

### ACGIH 발암성 평가 결과

- + 갑상선 종양 발생의 비유전적 기전은 화학물질에 비교적 낮은 수준으로 노출되는 사람과 거의 또는 전혀 관련이 없는 것으로 간주됨

### ACGIH

- ▶ A1 - Confirmed human carcinogen
- ▶ A2 - Suspected human carcinogen
- ▶ A3 - Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans
- ▶ A4 - Not classifiable as a human carcinogen
- ▶ A5 - Not suspected as a human carcinogen

Carcinogens identified by ACGIH are listed in ACGIH's TLVs & BEIs booklet

※ 사람과의 관련성이 알려지지 않은 확인된 동물 발암성 물질(A3)

46

산업위해예방  
안전보건공단

6

Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰

안전은 권리입니다



발암성시험 결과 비교 : 마우스

구분	성별	경구 (Ljinsky & Kovatch, 1986)		흡입	
		13,000 mg/l 6,500 mg/l 0 mg/l	13/46 25/51 16/52	200 ppm 60 ppm 20 ppm 0 ppm	15/50 16/50 19/50 18/50
Thyroid follicular-cell Adenoma-carcinoma (갑상선 여포세포 선종-암종)	수컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
Liver-cell Adenoma or/and Carcinoma (간세포 선종 또는 암종)	수컷	25,000 mg/l 1,300 mg/l 6,500 mg/l 0 mg/l	2/41 3/50 6/50 3/52	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
Malignant lymphoma and leukemia (악성 림프종 및 백혈병)	수컷	25,000 mg/l 1,300 mg/l 6,500 mg/l 0 mg/l	0/41 4/50 17/50 8/52	450 ppm	2/50
	암컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
Adrenal cortical Adenoma (부신피질 선종)	수컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	

6

Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰

안전은 권리입니다



발암성시험 결과 비교 : 랫드

구분	성별	경구 (Ljinsky & Kovatch, 1986)		흡입	
		6,500 mg/l 3,300 mg/l 0 mg/l	6*/51 0/51 1/52	19/50 15/50 17/50 17/50	15/50 10/50 6/50 9/50
Thyroid follicular-cell Adenoma-carcinoma (갑상선 여포세포 선종-암종)	수컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
Liver-cell Adenoma or/and Carcinoma (간세포 선종 또는 암종)	수컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
Malignant lymphoma and leukemia (악성 림프종 및 백혈병)	수컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
	암컷	-	-	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	
Adrenal cortical Adenoma (부신피질 선종)	수컷	6,500 mg/l 3300 mg/l 0 mg/l	1/51 7/52 1/52	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	

\* 통계적 유의성 있음

## 6 Cyclohexanone 발암성시험 결과 고찰

### 발암성시험 결과 비교

- ✦ 경구시험결과와 유사한 종양 발현 양상을 보였음
- ✦ 갑상선 여포세포 선종-암종이 흡입노출에서는 관찰되지 않아 본 소견은 종 특이적인 증거로 판단됨

구분	성별	경구 (Ljinsky & Kovatch, 1986)				흡입	
		마우스		랫드		마우스	랫드
Thyroid follicular-cell Adenoma-carcinoma (갑상선 여포세포 선종-암종)	수컷	-	-	6,500 mg/l 3,300 mg/l 0 mg/l	6*/51 0/51 1/52	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨	일부 개체에서 산발적으로 관찰됨

\* 통계적 유의성 있음

## 7 Cyclohexanone 발암성시험 결과 시사점



산재 사고사망 절반으로 줄입시다!

안전은 권리입니다

감사합니다



산업재해예방  
안전보건공단

산업안전보건연구원의 허락없이 타기관에서 이 자료의 일부  
또는 전부를 복사, 복제하는 것은 저작권법에 저촉됩니다.

## 2022년도 산업안전보건 강조주간 안전보건세미나

**【직업성 암 규명을 위한 흡입독성연구 동향 및 발전방향】**

발행일 : 2022년 7월

발행인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

발행처 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실

주소 : 대전광역시 유성구 엑스포로339번길 30