

산재예방 연구브리프

OSH Research Brief

2020년 제16호

발행일 2020년 10월 14일
발행인 고재철
주 소 44429 울산광역시 중구 종가로 400
산업안전보건연구원
자료문의 연구기획부 052-703-0813
발간번호 2020-산업안전보건연구원-598

제16호

가습기 살균제(염화벤잘코늄)의 호흡기계 독성 연구

살생제란 유해한 생물체를 제거 및 제어하기 위한 화학물질이다. 살생제의 유해성은 2011년 가습기 살균제로 인한 임신부 및 영유아의 원인불명 폐질환 발생, 그리고 이로 인한 사망 등으로 사회적으로 큰 문제가 되었다. 그러나 아직까지 독성이 밝혀지지 않은 살생제가 많아 연구가 필요한 실정이다.

염화벤잘코늄(Benzalkonium chloride, BKC)은 4급 암모늄 구조를 가진 양이온성 계면활성제로 산업, 생활, 의료 환경에서 살균제 및 보존제로 사용된 물질이다. 특히 가습기 살균제로 사용되어 이에 대한 흡입독성 연구와 유해성 규명이 필요하다. 산업안전보건연구원은 2018년에 염화벤잘코늄에 대한 13주 흡입독성시험을 수행하여 코 등 호흡기계 장기가 표적장기로 관찰되어 NOAEL(No-observed-adverse-effect level, 무영향관찰용량)을 확인하였다.

이 연구는 염화벤잘코늄의 독성 원인을 분석하기 위한 호흡기계 독성기전 연구를 실시한 것으로, 13주 아만성 흡입독성 시험을 통해 호흡기계 독성 병리기전을 병리학적 진단기법으로 유해성을 확인하였다. 연구결과는 염화벤잘코늄을 다루는 근로자나 소비자에게 제공하여 사용시 어떤 점을 주의해야 하는지 등에 대해 제언하였다.

보고서 제목 살생제(Benzalkonium chloride)의 호흡기계 독성연구(2019)

연구책임자 산업안전보건연구원 이용훈 연구위원

산재예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



I. 서론

살생제는 직장이나 가정 등 일상생활에서 광범위하게 사용하는 물질이다. 보건 분야에서는 병원이나 보건 시설에서 미생물을 제어하거나 감염을 예방하기 위해 방부제나 살균제로 사용되며, 약물 보존제로도 사용된다. 또한, 건축자재, 화장품, 주방세제, 가구, 옷감, 벽지 등 소비재에서도 살생제가 포함되어 있다. 특히 식품 산업에서 살균제로 광범위하게 사용되는데, 음식이나 음료수 관련된 저장소, 수송, 배관, 기구, 용기 등을 살균하기 위해 사용된다.

살생제는 병원체뿐만 아니라 비병원체도 죽일 수 있기 때문에 인체에 해롭다. 살생제 중 30% 이상이 내분비 장애를 유발하거나, 수중 생물에 독성 또는 발암성이 있는 것으로 확인되고 있다. 예를 들어 포름알데하이드(formaldehyde)는 광범위하게 사용되는 소독제이지만 피부 자극성을 유발해 국제암기구 IARC에 의해 발암성 물질로 분류되어 있다.

근로자들은 작업현장에서 살생제를 사용하여 직접적으로 노출될 수 있고 살생제를 사용한 옷이나 기구에 접촉하여 간접적으로도 노출될 수 있다. 살생제는 주로 흡입이나 피부를 통해 노출될 수 있는데, 흡입노출은 살생제를 스프레이 형태로 사용하거나 살생제 처리된 물질이 증발하면서 발생할 수 있고, 피부 노출은 물질을 수송, 세척, 저장할 때 일어날 수 있다.

살생제가 끼치는 인체의 유해성을 우려해 미국 환경청 EPA(Environmental Protection Agency)는 살생제에 대한 등록 제도를 제정하였고, 유럽연합은 화학물질의 등록, 평가, 허가, 제한에 관한 제도인 REACH(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)와

연계하여 살생제 사용에 대한 규제를 강화, 관리하고 있다. 우리나라는 환경부, 농림수산식품부, 보건복지부에서 관련법으로 살생제를 관리하는데, 특히, 2019년부터는 환경부에서 '생활화학제품 및 살생물제의 안전관리에 관한 법률'과 '화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률'으로 살생제에 대한 관리를 강화하고 있다.

그러나 2011년 살생제가 가슴기 살균제 성분으로 사용되어 임신부와 영유아에서 원인불명의 폐질환을 유발하여 사망하는 사건이 발생했고 이로 인해 살생제가 사회적 문제가 되었다. 가장 많은 사상자를 낸 PHMG와 PGH는 폐질환 원인이 가슴기 살균제로 인지된 시점부터 독성연구를 활발히 진행하고 있으나, 그 외 살생제는 독성연구가 부족한 실정이다.

연구원은 가슴기 살균제 성분으로 사용되었던 염화벤잘코늄(Benzalkonium chloride, BKC)에 대해 연구했다. 염화벤잘코늄은 4급 암모늄 구조를 가진 양이온성 계면활성제로 산업, 생활, 의료 환경에서 살균제 또는 보존제로 사용되어 왔으나, 그동안 흡입독성에 대한 연구는 많이 이루어지지 않았다. 본 연구는 염화벤잘코늄을 랫드에 13주간 노출하여 호흡기계에서 알레르기 비염, 산화스트레스, 세기관지 말단 비대의 독성기전 확인 등 유해성을 확인하고자 하였다.

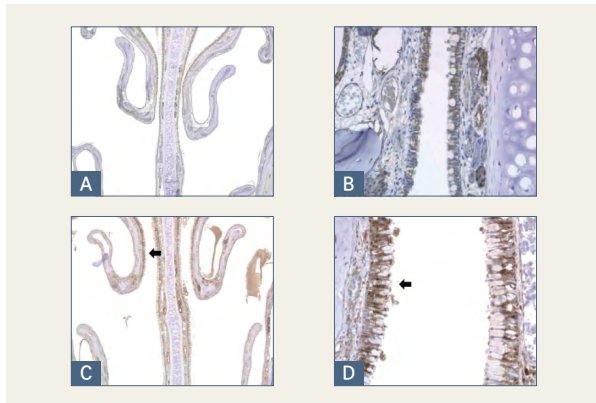
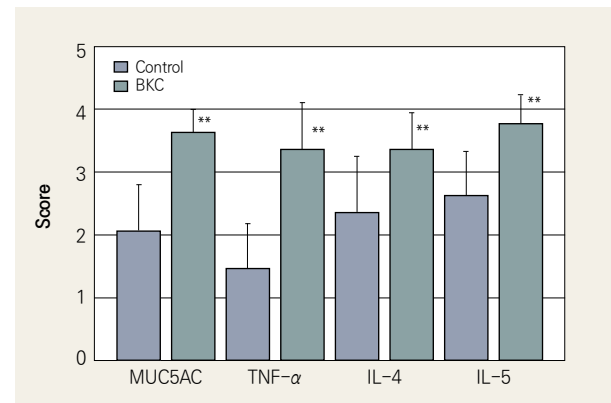
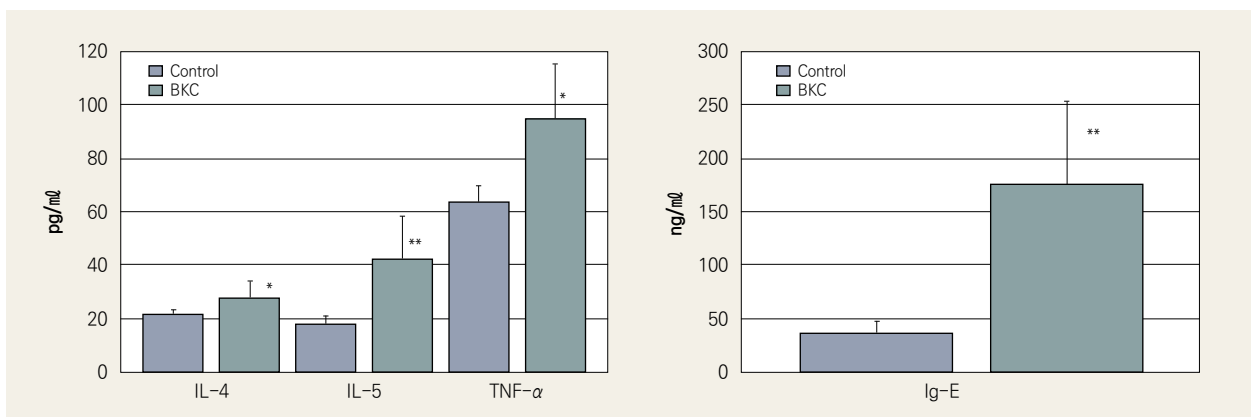
II. 연구내용

1. 알레르기 반응 연구 결과

알레르기 반응 관련하여 면역조직화학¹⁾ 결과, 염화벤잘코늄을 노출한 랫드의 코에서 호흡상피의 점액

1) 면역조직화학 : 특이항체 반응을 이용해 세포내 특정 단백질을 현미경 상에 확인하는 실험기법

[그림 1] 코에서 MUC5AC 면역조직화학 결과

[그림 2] 코의 알레르기 반응 관련 표지자 면역조직화학 점수 비교 결과 (대조군과 유의성 있게 차이 있음 : ** $p < 0.01$)[그림 3] BALF IL-4, IL-5, TNF-α, ELISA 검사 결과 및 BALF IgE ELISA 검사 결과 (대조군과 유의성 있게 차이 있음 : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

세포 비대 및 과다형성, 호흡상피 과다증식 또는 고 유판의 염증세포에서 강한 양성 반응이 관찰되었다. 면역조직화학 점수 비교 시 대조군과 비교하여 염화벤잘코늄 노출군의 유의한 증가가 확인되었다. [그림 1]과 [그림 2]는 MUC5AC² 면역조직화학 결과로 [그림 1]에서 염화벤잘코늄이 노출된 동물 (C, D)의 코의 호흡상피 점액세포(화살표)의 양성 반응이 강하게 관찰되는 것을 확인할 수 있다. [그림 3]의 BALF ELISA³결과에서도 IL-4, IL-5, TNF-α, IgE⁴ 모두 대조군과 비교하여 염화벤잘코늄 노출군의 유의한 증가가 확인되었다.

2. 산화스트레스 반응 연구 결과

산화스트레스 표지자인 8-OHdG 면역조직화학 결과⁵, 염화벤잘코늄 노출군에서는 코에서 점액세포 비대 및 증식 등 상피 및 점막하 조직의 호산구 등 염증세포에서 강한 양성 반응이 관찰되었다. [그림 4]는 코의 8-OHdG 면역조직화학 결과로 염화벤잘코늄이 노출된 동물(C, D)의 코의 점액세포 비대 및 과다형성(화살표), 고유판의 호산구 등 염증세포(화살표머리)에서 양성반응이 관찰되는 것으로 확인할 수 있다.

또한 후두에서 편평상피 화생 등 상피에서 강한 양성 반응이 관찰되었다. 기관에서도 상피 증식 등 상피에서 강한 양성 반응이 관찰되었다. 폐에서는

2) MUC5AC : 점액분비 활성단백질

3) BALF ELISA : 기관지폐포 세척액에서 항체로 특이 단백질을 검출하는 실험기법

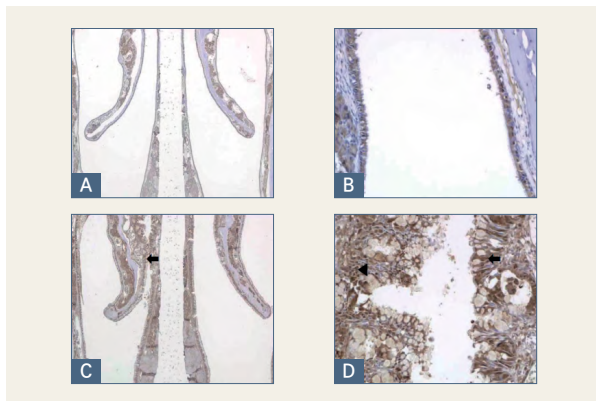
4) TNF-α : 면역세포로부터 분비되는 염증 및 점액분비유도 면역활성 단백질 물질

IL-4, IL-5 : 면역세포로부터 분비되는 알레르기 유도 면역활성 단백질 물질

IgE : 알레르기 특이 항체

5) 8-OHdG : 세포에서 DNA가 활성산소에 의한 손상되어 되었을 때 만들어지는 DNA 유도체

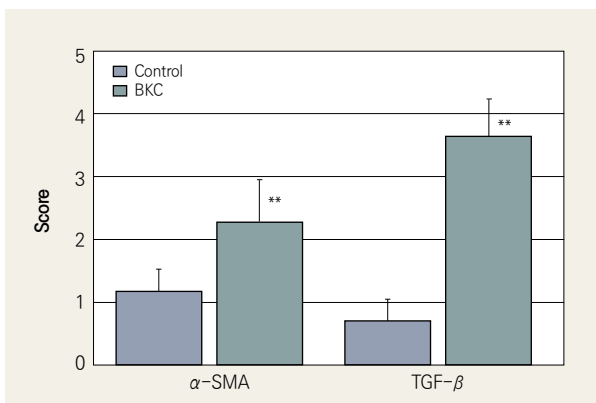
[그림 4] 코의 8-OHdG 면역조직화학 결과



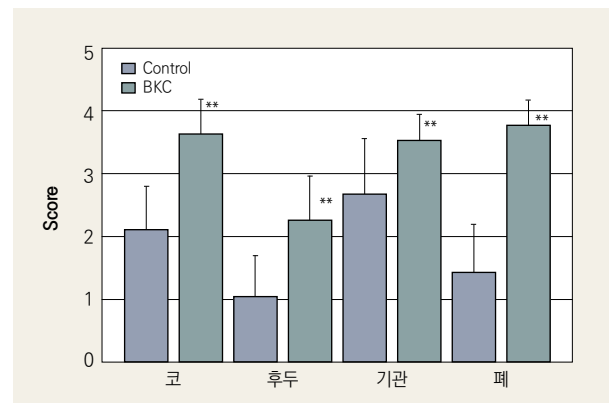
세기관지 상피 및 제2형 폐포세포에서 강한 양성 반응이 관찰되었다. 또한 [그림 5]에서처럼 8-OHdG 면역조직화학 점수 비교 결과, 코, 후두, 기관, 폐에서 모두 대조군과 비교하여 염화벤잘코늄 노출군에서 유의하게 증가한 것으로 나타났다.

3. 세기관지 폐포 연접부 평활근 비대 기전 결과

세기관지 폐포 연접부 평활근 비대 기전을 확인하기 위하여 α -SMA⁶⁾와 TGF- β 면역조직화학을 실시한 결과, α -SMA는 염화벤잘코늄 노출군에서는 세기관지 폐포 연접부에서 강한 양성 반응이 관찰되었다. TGF- β 는 염화벤잘코늄 노출군에서 세

[그림 6] 평활근 비대 관련 표지자 면역조직화학 점수 비교 결과 (대조군과 유의성 있게 차이 있음 : ** $p < 0.01$)

6) α -SMA : 평활근 특이반응 단백질, 2: TGF- β : 평활근 비대 유도 면역활성 단백질

[그림 5] 호흡기계조직의 8-OHdG 면역조직화학 점수 비교 결과 (대조군과 유의성 있게 차이 있음 : ** $p < 0.01$)

기관지 상피 및 제2형 폐포세포에서 강한 양성 반응이 관찰되었는데, 모두 대조군과 비교하여 면역조직화학 점수가 증가하였다[그림 6].

III. 결론 및 정책제언

연구결과, 염화벤잘코늄은 호흡기계에게 산화스트레스를 유발하며, 특히 코에서 산화스트레스를 유발하여 조직을 손상시켜, IL-4, IL-5, TNF- α 사이토카인에 의해 호산구 침윤 및 코의 술잔세포에서 점액이 과다 분비되는 알레르기 반응을 유발할 것으로 판단된다. 또한 폐에서도 산화스트레스가 TGF- β 사이토카인을 유도하여 세기관지 폐포 연접부의 평활근 비대를 유도하는 것으로 나타났다. 본 연구를 통해 실험동물 흡입시험에서 살생제인 염화벤잘코늄이 알레르기 비염을 유발하는 것을 최초로 증명할 수 있었다. 염화벤잘코늄을 사용하는 근로자나 소비자는 알레르기 비염 질환 예방을 위해 마스크 등 보호구를 착용하거나 환기 시설 운영을 점검하는 등 사용에 주의를 기울일 필요가 있다.