

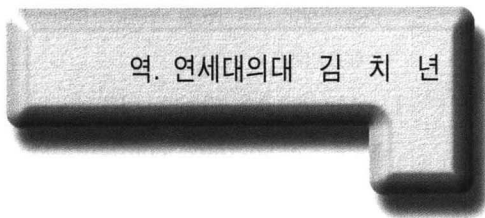
NICOTINE(2)

CAS number: 54-11-5

동의어 : 1-Methyl-2-(3-pyridyl)pyrrolidine

분자식: C₁₀H₁₄N₂

TLV-TWA, 0.5 mg/m³, 피부



요약

사람¹⁷⁾과 개¹⁸⁾에게 니코틴을 소량 주입한 경우 대사되지 않은 형태로 4%~12%가 배설이 되고, 개에게 과량(48 mg/kg)을 노출시킨 경우는 대사되지 않은 형태의 니코틴이 흡수량의 30%가 소변으로 배설된다¹⁹⁾. 흰쥐²⁰⁾는 16 시간 이내에 개^{19,21)}는 36 시간 이내에 소변으로 완전히 제거된다. 니코틴은 또한 모유를 통해서도 배설이 된다²²⁾. Plowchalk 등²³⁾은 Sprague-Dawley계 흰쥐를 대상으로 조직과 혈장내의 니코틴을 생리학적 기초를 둔 약물동력학 모델을 이용하여 기술하였다.

사람대상의 연구

담배에 니코틴이 존재하기 때문에 니코틴에 대한 독성학적 연구는 매우 활발하게 진행되었다. 하나의 작은 엽권련(cigar)을 흡연하는 경우 니코틴이 1에서 4.5 mg 정도가 흡수되며²⁴⁾ 이때 흡연자들의 혈중 니코틴 농도는 일반적으로 약 0.4 ppm이거나 적은 수준이지만 최고 2 ppm까지 도달하는 경우도 있다⁶⁾. 니코틴 독성연구의 대부분은 섭취 및 피부흡수에 관한 내용이다¹²⁾. 혈중 니코틴 농도의 치사농도 범위는 30에서 100 ppm이다^{25,26)}. Ray²⁾와 Hayes³⁾ 그리고 Gosselin 등⁴⁾은 실험적 노출, 경험 그리고 사고와 의도적인 니코틴 독성에 관한 내용을 고찰하였다. 1920년대와 1930년대는 니코틴의 독성이 살충제에 의하여 많이 접하게 되었다^{5,27)}. 치명적인 니코틴의 직업적 독성은 일반적이지는 않지만 주요 증상으로는 구토, 설사 등이 있다. 급성 니코틴 독성에 의해 치사된 사체를 부검한 결과 심장 우측부위가 팽창하였으며, 미미한 폐부종과 위장관 출혈 및 대부분의 내부장기에 출혈이 보였으며 뇌에 부종과 신장 출혈이 나타났다^{26,28)}. 사람에게 치명적인 영향을 주는 용량은 50에서 60 mg으로 평가되었다⁶⁾. 실험대상 지원자에게 2 mg의 nicotine bitartrate(니코틴함량 0.6 mg)를 정맥주사 한 결과 호흡, 혈압, 심장박동이 약간 변하는 독성작용이 나타났다. 지원자 46명 중 3명은 오심을 경험하였고²⁾ 3 mg 이상을 정맥주사한 경우는 8명이 혈압과 심장 박동이 증가

하였으며 지원자 3명에게는 오심과 병적 쾌감과 같은 다른 증상이 나타났다²⁹⁾. 호흡 억제로 사망한 치명적인 경우는 일반적으로 5분 이내에³⁰⁾ 또는 그 이하의 시간²⁸⁾에서 이루어지고 30분 이상 생존하는 경우는 대부분 회복되었다²⁷⁾. 니코틴에 노출된 지원자와 같이 직업적으로 노출된 근로자들에게도 오심, 구토, 설사, 두통, 졸음, 신경 자극과 같은 증상이 있었다.

니코틴 피부 노출에 의한 증상은 섭취에 의해 나타나는 증상과 유사한 범위다²⁾. 니코틴 경피 흡수와 가공 안된 담배 잎을 다루는 근로자들³¹⁾, 니코틴 살충제 제조³²⁾, 살포³³⁾, 농약살포³⁴⁾, 동물 안정제 창³⁵⁾ 등을 다루는 근로자들에게 나타난 전신중독은 잘 알려져 있다. 니코틴의 피부 침투는 염기성 형태가 산성염의 형태보다 빠르게 진행된다³³⁾.

흡연, 껌, 담배 흡입에 의한 정신학적, 생리학적인 급성 효과는 니코틴에 의한 것이며 폐암, 심장질환과 같은 만성 독성효과는 nitrosoamine, PAH, 일산화탄소 그리고 담배 연기에 포함되어 있는 다른 연소생성물에 의한 것이다²⁾.

TLV 권고

앞에서 언급한 동물 및 사람들의 자료를 근거로 TLV-TWA를 0.5 mg/m³으로 권고하였다. 0.5 mg/m³(TLV-TWA)은 부작용을 최소화하기 위한 값이며 니코틴을 0.07 mg/kg/day로 하루 8시간 흡입하는 경우 흡수되는 양을 계산한 것이다³⁾. 이것은 사람들

을 대상으로 실시한 대사실험과 투여용량 값^{3,29)}, 설치류를 대상으로 실시한 만성독성연구에서 관찰된 부작용이 나타나지 않는 용량인 1.14 mg/kg/day⁸⁾을 근거한 값이다. 사람들은 니코틴의 피부흡수로도 독성작용이 나타나기 때문에 “피부” 경고 주석을 제시하였다²⁾. “감작제”, “발암성”에 대한 주석과 TLV-STEL은 유용한 자료가 충분하지 않아 권고하지 않았다. 독자들은 8시간-TWA가 노출기준 이하라고 하여도 TLV-TWA를 상회하는 노출에 대한 안내와 관리를 위하여 최근의 “Documentation of the TLVs and BEIs”의 화학물질의 TLV편의 서론부분의 내용을 이해할 수 있어야 한다.

TLV 역사

1957년~현재 : TLV-TWA, 0.5 mg/m³
 1961년~현재 : “피부” 경고 주석 제시
 1976년~1985년 : TLV-STEL 1.5 mg/m³
 1986년 : TLV-STEL 삭제

참고문헌

1. Reinhardt, C.F. ; Brittelli, M.R.: Heterocyclic and Miscellaneous Nitrogen Compounds, In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. ed., Vol. 2A, Toxicology, pp. 2740-2745, G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds, John Wiley & Sons, New York(1981).
2. Ray, D.E.: Pesticides Derived from Plants and Other Organisms, In: HandBook of Pesticide Toxicology, Vol. 2, pp. 603-608, W.J. Hayes, Jr.,and E.R Laws, Jr., Eds. Academic Press, New York (1991).
3. Hayes, Jr., W.J.: Pesticides Studied in Man, pp. 86-

91. Williams & Wilkins, Baltimore (1982).
5. Larson, P.S.; Haag, H.B.; Silvette, H.: Tobacco, Experimental and Clinical Studies, Williams & Wilkins, Baltimore (1961)
6. Lazutka, F.A.; Vasilyauskene, A.D.; Gefen, S.G.: Toxicological Evaluation of the Insecticide Nicotin Sulfate Hyg. Sanitation 34(5):30-33 (1969)
8. Wenzel, D.G.; Richards, M.H.: Effects of Chronic Nicotine, Acute Hypoxia and Their Interactions on Myocardial Enzymes, Toxicol. Appl. Pharmacol. 16:656-667 (1970).
17. Haag, H.B. Larson, P.S.: Studies on the Fate of Nicotine in the Body. I. The Effect of pH on the Urinary Excretion of Nicotine by Tobacco Smokers, J. Pharmacol. Exp. Ther. 76:235-239 (1942).
18. Larson, P.S.; Haag, H.B.: Studies on the Fate of Nicotine in the Body. II. On the Fate of Nicotine in the Dog. J. Pharmacol. Exp. Ther. 76:240-224 (1942).
19. Finnegan, J.K.; Larson, P.S.; Haag, H.B.: Studies on the Fate of Nicotine in the Body. V. Observations on Relation of Nicotine Dosage to Per Cent Excreted in Urinen, Rate of Excretion, and Rate of Detoxication in Pharmacol. Exp. Ther. 91:357-361 (1947).
20. Ganz, A.; Kelsey, F.E.; Geiling, E.M.K.: Excretion and Tissue Distribution Studies on Radioactive Nicotine, J. Pharmacol. Exp. Ther. 103:209-214 (1951).
21. Bennett, D.R.; Tedeschi, R.D.; Larson, P.S.: Studies on the Fate of Nicotine in the Body. VII. Observations on the Excretion of Nicotine and Its Metabolites by the Dog. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 98:221-227 (1954)
22. Perlman, H.H.; Dannenberg, A.M.: Excretion of Nicotine in Breast Milk and Urine from Cigarette Smoking: Its Effect on Lactation and the Nursling. JAMA 120:1003-1008 (1942).
23. Plowchalk, S.R.; Andersen, M.E.; deBethizy, J.D.: A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Nicotine Disposition in the Sprague-Dawley Rat, Toxicol. Appl. Pharmacol. 116:117-188 (1992).
24. Armitage, A.; Dollery, C.; Houseman, T.; et al.: Absorption of Nicotine from Small Cigars, Clin. Pharmacol. Ther. 23:143-151 (1978).
25. Moller, K.O.; Simesen, M.: Ein Fall von Todlicher Nicotinvergiftung mit Quantitativer Nicotinbestimmung in den Organen, Dtsch. Z. Gerichl. Med. 31:55-59 (1939).
26. Tiess, D.; Nagel, K.H.: Akute Todliche Vergiftung mit "Nikotin 95/98%," Beitrag zur Analytik des Giftes am Frischen, Gelagerten und Gormalinfixierten Organmaterial, Arch. Toxicol. 22:68-79 (1966).
27. Beeman, J.A.; Hunter, W.C.: Fatal Nicotine Poisoning. A Report of Twenty-Four Cases, Arch. Pathol. 24:481-485 (1937).
28. Esser, A.; Kuhn, A.: Lethal Intoxication by Nicotine and Its Increase Since the Introduction of Nicotine Containing Insecticides (in German), Dtsch. Z. Gericht. Med. 21:305-324 (1933).
29. Henningfield, J.E.; Miyasato, K.; Jesinski, D.R.: Abuse Liability and Pharmacodynamic Characteristics of intravenous and Inhaled Nicotine, J. Pharmacol. Exp. Ther. 234:1-12 (1985).
30. Franke, F.E.: Respiratory Failure in Acute Nicotine Poisoning. Am. J. Physiol. 123:69-70 (1938).
31. Gehlbach, S.H.; Williams, W.A.; Perry, L.D.; et al.: Green-Tobacco Sickness: An Illness of Tobacco Harvesters, JAMA 229 :1880-1883 (1974).
32. Lockhart, L.P.: Nicotine Poisoning, Br. Med. J. 1:246-274 (1933).
33. Faulkner, J.M.: Nicotine Poisoning by Absorption Through the skin, JAMA 100:1664-1665 (1933).
34. Haines, K.A.; Davis, L.G.: Protection of Workers Applying Nicotine Alkaloid as a Concentrated Mist Spray, J.Econ. Entomol. 4:513 (1948).
35. Brady, M.E.; Ritschel, W.A.; Saelinger, D.A.; et al.: Animal Model and Pharmacokinetic Interpretation of Nicotine Poisoning in Man, Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 17:12-17 (1979).
36. Hoffmann, D.; Hecht, S.S.; Omari, R.M.; et al.: N'-Nitrosornicotine in Tobacco, Science 186:265-267 (1974). 