

## NITROGLYCERIN(2)

연세대 산업보건대학원 / 김 치 년

CAS number : 55-63-0

동의어 : Glycerol trinitrate : Glycery trinitrate : Nitroglycerol : 1,2,3-Propanetriol trinitrate

분자식 :  $C_3H_5N_3O_9$

TLV-TWA, 0.05ppm(0.46mg/m<sup>3</sup>), 피부

### 사람대상의 연구

미국 산업안전보건연구소(NIOSH)<sup>11)</sup>에서는 nitroglycerin을 취급하는 제약회사들의 참고 문헌들 중에서 nitroglycerin 취급 근로자들의 두통과 관련된 문헌들을 제시하였다<sup>13,14,15,16,17,18)</sup>. 다이나마이트 제조시 nitroglycerin 준비과정<sup>19)</sup>과 nitroglycerin이 함유된 로켓 추진제 제조 근로자<sup>16,17,18)</sup> 그리고 nitroglycerin와 EGDN 혼합물에 노출된 다이나마이트 제조 근로자들에서 후두염과 갑작스러운 사망이 발생되었다. 앞에서 언급한 문헌들 가운데 두 개의 보고서<sup>16,18)</sup>에서는 갑작스럽게 사망한 근로자들의 평균 노출농도가 0.18에서 0.24ppm이라고 제안을 하였지만 피부를 통한 흡수량에 대한 고찰이 없었다. 스웨덴의 보고서<sup>20)</sup>에서는 동일한 지역의 거주자보다 다이나마이트 제조 근로자들의 심장질환에 의한 사망률이 높다고 하였다. 또한 NIOSH 연구자들은 예비 연구과정에서

nitroglycerin 취급 근로자들의 사망원인이 다른 요인들 보다 심장질환에 의해 높았다고 보고하였다<sup>21,22)</sup>.

Nitroglycerin은 간에서 부분적으로 탈 질소반응이 일어나며<sup>23)</sup> 순환계통에서 nitroglycerin이 더 이상 검출되지 않아도 약물학적인 영향은 지속되었다<sup>24)</sup>. Nitroglycerin은 피부에 직접 접촉되지 않아도 혈관 확장이 유발될 수 있는 정도의 양이 흡수가 되며<sup>15)</sup>, 사람에서의 피부 침투계수는  $1.1 \times 10^{-2} \text{cm/hr}$ 로 산출되었다<sup>24)</sup>.

### TLV 권고

NIOSH<sup>11)</sup>는 nitroglycerin 노출 작업장에 대하여 혈관 확장영향(두통 또는 혈압강하)이 나타나지 않는 농도 수준으로 작업환경을 관리해야 한다고 결론을 내렸으며 nitroglycerin 또는 nitroglycerin과 EGDN을 상가로서 20분간의 최대 허용농도 수준을

0.1mg/m<sup>3</sup> 또는 0.01ppm으로 권고하였다. NIOSH는 이러한 권고 수준은 피부 노출을 보호한 상태인 경우에만 적용이 가능하다고 언급을 하였다.

0.2ppm보다 낮은 수준에 노출된 근로자들 중에서도 증상이 나타났다는 보고도 있었지만<sup>28)</sup> ACGIH에서는 유기질산염 작용에 대한 내성이 발전된 것으로<sup>26)</sup> 그리고 이들 물질에 대한 개인적인 반응의 변이가 큰 것으로 인지하였다<sup>27)</sup>. 직업적으로 nitroglycerin에 노출된 근로자들의 자료가 propylene glycol dinitrate의 화학적 구조의 유사성을 기초로 “피부” 경고주석과 함께 TLV-TWA를 0.05ppm으로 권고하였다. “감작제”와 “발암성”의 경고 주석 그리고 TLV-STEL을 권고하기 위한 자료는 충분하지 않으며 독자들은 8시간-TWA가 노출기준 이하라고 하여도 TLV-TWA를 상회하는 노출에 대한 안내와 관리를 위하여 최근 출판 한 “Documentation of the TLVs and BEIs”의 화학물질편의 서론 내용을 이해하여야 한다.

Nitroglycerin에 대한 권고는 화학물질을 질량을 기초로 EGDN과 비교할 때 다소 독성이 약한 것을 암시하고 있다. EGDN과 동시에 노출되는 경우 상가작용을 적용하여 두 물질의 노출 농도 합이 TWA로 0.05ppm을 초과해서는 안 된다.

#### TLVs의 역사

- 1946-1947: MAC-TWA, 0.5ppm
- 1948-1961: TLV-TWA, 0.5ppm

- 1962: TLV-TWA 0.2ppm
- 1962-현재: 피부 경고 주석
- 1963: TLV-TWA, 0.2ppm(nitroglycerin+ethylene glycol dinitrate와 상가작용으로 평가)
- 1964-1967: TLV-Ceiling 0.2ppm (nitroglycerin+ethylene glycol dinitrate와 상가작용으로 평가)
- 1966: 제안내용: 매일 반복 노출인 경우 TLV-Ceiling 0.2ppm(nitroglycerin+ethylene glycol dinitrate와 상가작용으로 평가); 간헐적인 노출인 경우는 두통이 유발되지 않는 농도는 0.02 ppm
- 1968-1978: 매일 반복 노출인 경우 TLV-Ceiling 0.2ppm(nitroglycerin+ethylene glycol dinitrate와 상가작용으로 평가); 간헐적인 노출인 경우는 두통이 유발되지 않는 농도는 0.02ppm
- 1979-1980: 매일 반복 노출인 경우 TLV-Ceiling 0.2ppm(nitroglycerin+ethylene glycol dinitrate와 상가작용으로 평가)
- 1979: 제안내용: TLV-TWA, 0.02ppm; TLV-STEL 0.05ppm
- 1981-1982: TLV-TWA, 0.02ppm; TLV-STEL 0.05ppm
- 1981: 제안내용: TLV-TWA, 0.05ppm; TLV-STEL 0.1ppm
- 1983: 제안내용: TLV-STEL 권고 취소
- 1983-1984: TLV-STEL, 0.1ppm
- 1983-현재: TLV-TWA, 0.05ppm
- 1985: TLV-STEL 권고 취소 ☹

참 고 문 헌

11. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard Occupational Exposure to Nitroglycerin and Ethylene Glycol Dinitrate. DHEW(NIOSH) Pub. No. 78-167; 1978. In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM, DHHS(NIOSH). Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA (1997).
12. Bresler, R.R.: Nitroglycerin Reactions Among Pharmaceutical Workers. *Ind. Med.* 18:519-523 (1949).
13. Laws, G.C.: The Effects of Nitroglycerin Upon Those Who Manufacture It. *J. Am. Med. Soc.* 31:793-794 (1898); cited by NIOSH in reference 11.
14. Ebricht, G.E.: The Effects of Nitroglycerin on Those Engaged in Its Manufacture. *J. Am. Med. Soc.* 62:201-202 (1914); cited by NIOSH in reference 11.
15. Schwartz, A.M.: The Cause, Relief and Prevention of Headaches Arising from Contact with Dynamite. *N. Engl. J. Med.* 235:541-544 (1946).
16. U.S. Army Environmental Hygiene Agency: Occupational Health and Industrial Hygiene Evaluation-Nitroglycerin. Special Study No. 99-005-72. U.S. Dept. of Army, Badger Army Ammunition Plant, Baraboo, WI (1971); Cited by NIOSH in reference 11.
17. U.S. Army Environmental Hygiene Agency: Unpublished report submitted to NIOSH for Development of Criteria Document. U.S. Dept of Army, Aberdeen Proving Ground, MD (August 1977); cited by NIOSH in reference 11.
18. Lange, R.L.; Reid, M.S.; Tresch, D.D.; et al.: Nonatheromatous Ischemic Heart Disease Following Withdrawal from Chronic Industrial Nitroglycerin Exposure. *Circulation* 46:666-678 (1972).
19. Lund, R.P.; Haggendal, J.; Johnsson, G.: Withdrawal Symptoms in Workers Exposed to Nitroglycerin. *Br. J. Ind. Med.* 25:136-138 (1968).
20. Hogstedt, C.; Axelson, O.: Nitroglycerin-Nitroglycerol Exposure and the Mortality in Cardio-Cerebrovascular Diseases Among Dynamite Workers. *J. Occup. Med.* 19:675-678 (1977).
21. Reeve, G.R.; Bloom, T.F.; Rinsky, R.A.; et al.: Cardiovascular Disease Among Nitroglycerin Workers [Abstract]. *Am. J. Epidemiol.* 118:418 (1983).
22. Reeve, G.R.; Bloom, T.F.; Rinsky, R.A.; et al.: Interim Report: Mortality Due to Cardiovascular Disease and Other Causes Among a Cohort of Nitroglycerin Workers. Unpublished Report. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH; cited in reference 29.
23. Needleman, P.; Blehm, D.J.; Rotskoff, K.S.: Relationship Between Glutathione-Dependent Denitration and the Vasodilator Effectiveness of Organic Nitrate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 165:286-288 (1969).
24. Crandell, L.A.; Leake, C.D.; Lovenhart, A.S.; et al.: The Rate of Elimination of Glyceryl Trinitrate from the Blood Stream after Intravenous Administration in Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 37:283-296 (1929).
25. Flynn, G.L.: Physicochemical Determinants of Skin Absorption. In: Principles of Route-to-Route Extrapolation for Risk Assessment, pp. 930127. T.R. Gerity and C.J. Henry, Eds. Elsevier, Amsterdam (1990).
26. Crandell, L.A.; Leake, C.D.; Lovenhart, A.S.; et al.: Acquired Tolerance to and Cross Tolerance Between the Nitrous and Nitric Acid Esters and Sodium Nitrite in Man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 41:103-119 (1931).
27. Lueth, H.C.; Hanks, T.C.: Unusual Reaction of Patients with Hypertension to Glyceryl Trinitrate. *Arch. Intern. Med.* 62:97-108 (1938).
28. Stewart, R.D.; Peterson, J.E.; Newton, P.E.; et al.: Experimental Human Exposure to Propylene Glycol Dinitrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30:277-295 (1974).