

2-BUTOXYETHANOL(8)



김치년

연세대학교
보건대학원 교수

CAS 번호 : 111-76-2

동义词 : Butyl Cellosolve; EGBE; Ethylene glycol monobutyl ether

분자식 : $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$

소변 중 2-BUTOXYACETIC ACID(가수분해된 형태)

시뮬레이션 연구(Simulation Studies)

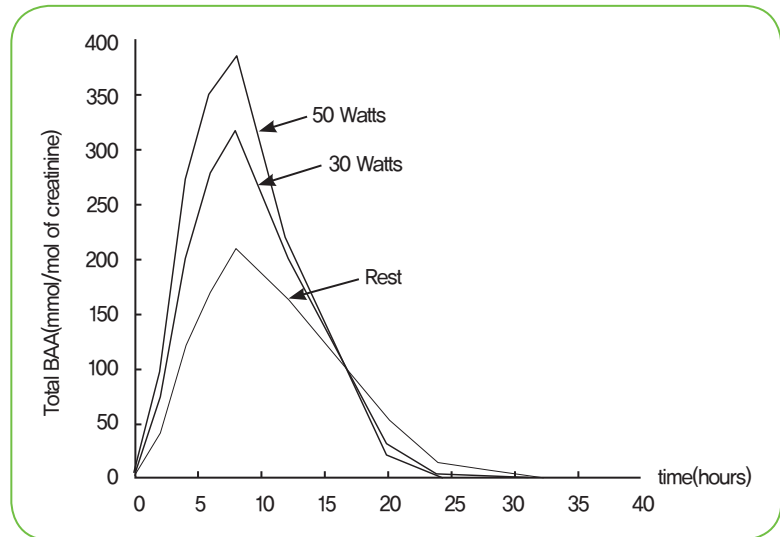
Corley와 동료⁵¹⁾는 흰쥐를 위한 PBPK 모델을 개발하여 2-butoxyethanol 증기의 피부 흡수에 관한 Johanson과 Boman⁹⁾의 PBPK 자료를 사용하여 인간에게 적용하였다. Corley 등⁷⁾의 후속 연구는 2-butoxyethanol 증기의 피부 흡수를 평가하기 위한 변형된 모델을 적용하였다. Johanson 연구진에 의하여 2-butoxyethanol의 피부 흡수 정도에 대한 이전의 예측은 정맥혈 기준으로 모세혈관이 2-butoxyethanol의 농도가 1000배 이상의 높은 수치를 관찰하였으므로 정확하지 않다는 가설을 포함하였다. 여러 연구에서 흥미로운 발견이 있었다. 저자들은 또한 소변에서 가수분해된 총 butoxyacetic acid의 측정이 유용성이 높다고 보고하였다. 그러나 2-butoxyethanol의 증기 피부노출(한 팔을 2시간 동안 50ppm에 노출)을 모델링하는 것은 생물학적 노출지수가 흡입 및 피부 흡수를 포함하는 타당성을 직접 지지하지는 못하였다.

Franks 등⁵²⁾은 Corley 등⁷⁾의 모델을 기반으로 PBPK 모델을 발전시켰다. 모델링 자료는 Jones 등⁸⁾의 지원자들에게 2-butoxyethanol 50ppm에 2시간의 전신 노출(흡입과 피부)시킨 자료와 단지 피부만 노출된 자료를 비교하였다. 소변에서의 총 butoxyacetic acid의 배설은 전신 노출(흡입과 피부 동시 노출)이 피부 단독 노출보다 약 10배 더 높았으며 좋은 상관관계를 보였다. 모델은 5개의 연구에서 관찰된 값과 연구에서 노출 조건 모델에 의해 예측된 값 사이에 좋은 일치율을 보였다. 이 모델은 8시간-TWA 20ppm에 전신 노출(흡입과 피부)되는 경우 작업 종료 후의 소변 중 총 butoxyacetic acid(가수분해된 형태) 수준이 작업부하 50 watts에서는 약 320 mmol/mol creatinine이고 휴식 중에 노출되는 경우는 180 mmol/mol creatinine이었다. 이 값은 소변 중 총 butoxyacetic acid(가수분해된 형태) 농도가 작업부하 50 watts는 373 mg/g creatinine 그리고 휴식 시는 210 mg/g creatinine에 해당한다.

〈그림 1〉은 2-butoxyethanol 20ppm에 작업부하 30 watts, 50 watts 그리고 휴식 중에 노출되는 것의 모델 예측을 보여준다.⁵³⁾

여러 연구에서
흥미로운 발견이
있었다. 저자들은 또한
소변에서 가수분해된
총 butoxyacetic acid의
측정이 유용성이
높다고 보고하였다.

〈그림 1〉 다양한 작업부하에서 2-butoxyethanol의 20ppm 노출 시의 예측 모델



요약

2-부톡시에탄올(2-butoxyethanol)에 대한 생물학적 노출지수 설정에 필요한 자료는 상당수 존재한다. 다양한 실험실 및 직업적 현장연구는 2-butoxyethanol에 노출된 후 소변에서 butoxyacetic acid의 배설을 조사하여 생물학적 노출지수를 구축할 데이터베이스를 제공하였다.

실험실 연구는 작업시간 동안보다는 짧은 시간을 노출시킨다. 휴식 중에 실시한 실험 자료들을 20ppm에 8시간 노출로 외삽하면 작업시작 종료 시점의 소변 중 butoxyacetic acid의 농도가 각각 192, 272, 190 mg/g creatinine이었다. 작업부하 30 watts와 50 watts의 연구 결과를 외삽하면 각각 304 butoxyacetic acid/g creatinine과 313 butoxyacetic acid/g creatinine이었다.

작업현장 연구는 소변을 가수분해시킨 후 총 butoxyacetic acid의 검출 범위가 광범위할 것으로 예상된다. 이러한 외삽의 결과는 일반적으로 1ppm 미만의 노출에서 나온 것이라는 점에 유의해야 한다. 피부 흡수의 가능성과 2-butoxyethanol의 상대적으로 낮은 휘발성을 감안할 때 현장 연구에서는 피부 경로가 흡입 연구보다 더 중요할 수 있다. 따라서 현장 조사는 휴식을 취한 자원봉사자를 대상으로 실시한 흡입 연구와 비교하면 소변 중

butoxyacetic acid 농도를 과대평가하는 경향이 있다. 활용 가능한 시뮬레이션 연구에서 휴식 시 2-butoxyethanol의 TLV-TWA 20ppm에 8시간 전신(흡입과 피부) 노출되는 경우 가수분해된 총 butoxyacetic acid가 210 mg/g creatinine이 예상되고 작업부하 50 watts에서는 373 mg/g creatinine이 예측된다. 50 watts의 작업량으로 20ppm에서 8시간 노출되는 경우 생물학적 노출지수(BEI)는 약 400 mg/g creatinine일 것이다. 그러나 생물학적 노출지수는 외삽에 대한 불확실성, 심각한 피부 노출 및 작업장 노출평가 자료의 부족을 반영하여 200 mg butoxyacetic acid/g creatinine으로 설정하였다.

인용한 자료들의 한계에도 불구하고 자원 봉사자 연구와 시뮬레이션 연구의 자료들이 일치성이 있었다. 연구에 따르면 butoxyacetic acid는 측정 가능한 양으로 존재하며 작업 교대 중에 검출될 수 있는 충분한 시간의 반감기를 가지고 있다.

Sakai 등⁽⁹⁾의 연구 자료와 일부 모델링 자료에서 노출농도가 높은 경우 주중에 약간의 축적 가능성을 보고하였지만 작업장에서 일반적으로 노출되는 농도 범위에서는 누적이 예상되지 않으며 작업 종료 후에 소변시료를 채취하는 것이 바람직하다. 대다수의 연구에서 소변 중 butoxyacetic acid 농도 수준의 개인 간 다양성을 보고하였다. 또한 대부분의 작업현장 연구에서는 2-butoxyethanol의 주변 환경 농도수준과 소변 중 butoxyacetic acid 수준에 유의한 상관관계를 발견하지 못하였다. 상호 연관성이 결여된 원인은 대부분 피부 노출의 영향으로 추정하였다. 개인 보호 장갑을 착용한 근로자들에게서는 유의한 상관관계가 발견되었다.

권고(Recommendation)

ACGIH는 생물학적 노출지표(BEI)를 작업 종료 후의 소변에서 가수분해를 한 후 총 2-butoxyacetic acid(BAA)로 평가하는 방법으로 200 mg/g creatinin으로 권고하였다. 소변 중 butoxyacetic acid의 존재는 흡입과 피부 노출 모두를 반영한다. 실험실 연구와 작업 현장 연구 그리고 시뮬레이션 모델링 연구들의 많은 자료들이 2-butoxyethanol의 생물학적 모니터링의 적정성을 지원하고 있다.



독일과학재단은
수일 작업 후의 소변
시료를 채취하여
장기간 노출에
대한 생물학적
허용치(BAT)를 100
mg/L(가수 분해되지
않은 free form
butoxyacetic acid)로
권장한다.

그 외 다른 기관에서 권고한 참고값

독일과학재단(German Science Foundation)은 수일 작업 후의 소변 시료를 채취하여 장기간 노출에 대한 생물학적 허용치(BAT)를 100 mg/L(가수 분해되지 않은 free form butoxyacetic acid)로 권장한다.⁵⁴⁾ BAT는 MAK 20ppm과 관련된 외부-내부 노출량 관계에 기반한다.

NIOSH³⁾는 피부에 대한 노출이 없다고 가정하여 8시간 권고 노출한계(REL)인 5ppm에 노출될 때 상응하는 free form butoxyacetic acid 60 mg/g creatinine을 생물학적 한계로 제안하였다.

영국보건안전청(Health and Safety Executive of the United Kingdom)⁵⁵⁾은 용혈 효과의 가능성을 예방하기에 충분한 25ppm을 8시간 TWA로 권고하였다. 2-Butoxyethanol은 액체 또는 증기로 피부의 노출 경로를 통해 흡수가 용이하여 신체적 부담과 전신 독성에 기여할 수 있기 때문에 피부흡수 경고가 필요하다고 언급하였다. 피부흡수 용이성 때문에 비 침습적 시료채취 방법인 소변을 이용한 생물학적 모니터링 지침과 함께 240 mmol butoxyacetic acid/mol creatinine(280 mg/g creatinine)의 농도 수준도 권고하였다.

그 외 다른 노출지수

2-Butoxyethanol의 공기 중 노출을 평가할 수 있는 다른 지표로는 혈액 중 2-butoxyethanol, 소변 중 2-butoxyethanol, 혈액 중 butoxyacetic acid가 있다.

혈액 중 2-Butoxyethanol(2-Butoxyethanol in Blood)

대사되지 않은 2-butoxyethanol의 혈중 농도는 여러 실험실 연구에서 보고되었다. Johanson 등⁹⁾은 7명의 자원봉사자에게 2-butoxyethanol 20ppm을 2시간 동안 흡입 챔버에서 노출시켰다. 2-Butoxyethanol 혈중 농도는 빠르게 상승하여 노출 후 2시간 동안 평균 7.4 μmol 의 고 농도에 도달하였고 40분의 평균 반감기로 급속히 감소하였다. Johanson 등⁹⁾의 피부 노출연구에서도 2-butoxyethanol을 혈액에서 검출하였다. 그러나 최고 농도 수준은 관찰하지 않았다. 2-Butoxyethanol은 노출 기간 동안 계속 증가한 후 평균 반감기 1.3시간으로 혈액에서 제거된다. 2-Butoxyethanol의 체내 감소와 반감기의 지연은 피부 흡수 영향으로 추정한다. 그럼에도 불구하고 혈액에서 2-butoxyethanol의 반감기(범위, 40분~1.3시간)는 소변에서 관찰된 반감기(5.7시간)보다 짧으며 혈액 중 2-butoxyethanol 검출량은 7.4 μmol 로 소변 중 butoxyacetic acid 검출량 396 μmol 보다 상대적으로 적어 혈액 중 2-butoxyethanol을 생물학적 지표로 활용하기는 어렵다.

Corley 등⁷⁾은 2-butoxyethanol 증기를 피부에만 노출시킨 후 혈액 중 2-butoxyethanol를 연구(Corley는 동일한 연구에서 모세 혈관과 정맥을 모두 측정)하였고, 이전 저자들의 모세혈의 분석 결과와 연구자들이 측정한 정맥혈 농도 사이에 큰 차이가 있음을 발견하였다. Jones와 Cocker³⁰⁾가 수행한 연구에서 2-butoxyethanol에 대한 혈액 채취 및 분석 문제로 인해 생물학적 모니터링을 위한 매개 변수의 의미 있는 사용에서 배제되었다.

소변 중 2-Butoxyethanol(2-Butoxyethanol in urine)

혈액 중 2-butoxyethanol과 유사하게 소변에서도 대사되지 않은 노출물질인 2-butoxyethanol은 농도(1.3 mmol/L)가 낮아 생물학적 노출지표로 적합하지 않을 수도 있다고 언급하였다.⁹⁾ 또한 소변에서의

2-Butoxyethanol의
공기 중 노출을
평가할 수 있는 다른
지표로는 혈액 중
2-butoxyethanol,
소변 중
2-butoxyethanol,
혈액 중 butoxyacetic
acid가 있다.

2-butoxyethanol 반감기가 1.4시간으로 비교적 짧다고 보고하였다.

혈액 중 butoxyacetic acid(Butoxyacetic Acid in Blood)

Johanson과 Johnsson¹⁷⁾은 2-butoxyethanol 노출 후 혈액에서 butoxyacetic acid를 검사하였다. 이 연구에서는 5명의 자원봉사자가 2시간 동안 20ppm의 2-butoxyethanol에 2시간 흡입챔버에서 노출된 후 혈액을 채취하여 butoxyacetic acid를 분석하였다. Butoxyacetic acid는 2시간 노출 후에 채취한 모든 혈액 시료에서 검출되었다. 20ppm에서 2시간에서 4시간 동안 노출된 후의 혈액 중 butoxyacetic acid의 평균 최대 농도는 45 mmol이었고, 그 후 혈액 중butoxyacetic acid 농도는 평균 4.3시간의 반감기로 감소하였다. 혈액 중 butoxyacetic acid는 소변에서 butoxyacetic acid에서 관찰된 것과 비슷한 반감기를 가지고 있다. 혈액은 2-butoxyethanol 노출에 의해 인체에 영향을 받을 수 있는 표적 기관이다. 그러나 혈액 중 butoxyacetic acid의 측정값은 소변에서 측정된 값보다 낮은 수준이라 분석에 대한 민감도가 더 높아야 한다.

생물학적 노출지수 변화

년도	실행	분석 물질	시료채취	BEI	Notation
2006	제안	소변 중 butoxyacetic acid*	작업 종료 후	200 mg/g 크레아티닌	-
2007	권고	소변 중 butoxyacetic acid*	작업 종료 후	200 mg/g 크레아티닌	-

* 가수분해 후 분석

Jones와 Cocker²⁰⁾의 연구는 혈액 중 butoxyacetic acid 측정 결과에서 전신 노출과 피부 노출과의 유용한 관련성을 발견했다. 저자들은 소변보다 혈액에서의 분석치가 낮아 소변 중 butoxyacetic acid가 일상적인 생물학적 모니터링 분석에 더 실용적이라고 결론지었다. 🐦



참고문헌

2. Johanson G; Boman A; Dynesius B: Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. Scand J Work Environ Health 14:101-09 (1988).
3. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Ethylene Glycol Monobutyl Ether and Ethylene Glycol Monobutyl Ether Acetate, DHHA (NIOSH) Pub. No. 90-188, NIOSH, Cincinnati, OH (1991).
7. Corley RA; Markham DA; Banks C; et al.: Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. Fundam Appl Toxicol 39:120-30 (1997).
8. Jones K; Cocker J; Dodd L; Frazier I: Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. Ann Occup Hyg 47:145-50(2003).
9. Johanson G; Kronborg H; Naslund PH; Byfalt NM: Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. Scand J Work Environ Health 12:594-602 (1986).
17. Johanson G; Johnsson S: Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. Arch Toxicol 65:433-35 (1991).
19. Sakai T; Araki T; Morita Y; Masuyama Y: Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. Int Arch Occup Environ Health 66:249-254 (1994).
20. Jones K; Cocker J: A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. Biomarkers 8:360-70 (2003).
51. Corley RA; Bormett GA; Ghanayem BI: Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. Toxicol Appl Pharmacol 129:61-9 (1994).
52. Franks SJ; Spendiff MK; Cocker J; Loizou GD: Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. Toxicol. Lett 162:164-173 (2006).
53. Cocker J: Correspondence on file at Headquarters, ACGIH, Cincinnati, OH (2003).
54. Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT Values 2002. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report 38. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG (2002).
55. Health and Safety Executive: 2-Butoxyethanol. In: Summary Criteria for Occupational Exposure Limits 2-Butoxyethanol, D-90, EH64. HSE Books, Suffolk, UK (1998).