

2-BUTOXYETHANOL(7)



김치년

연세대학교
보건대학원 교수

CAS 번호 : 111-76-2

동의어 : 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)

직업적 연구(Occupational Studies)

Vincent 등⁴⁴⁾은 유리창 세정제를 사용하면서 2-butoxyethanol에 노출된 29명의 근로자를 대상으로 연구하였다. 13명의 근로자는 자동차(신차 또는 중고차)를 청소하고 16명은 사무실 창문, 문, 책상 표면 등을 청소하는 근로자이다. 연구에 참여한 대부분의 근로자는 보호장갑을 착용하지 않았다. 각각의 근무자는 반일 교대 근무를 하였으며 소변시료는 근무 시작 전과 종료 시에 채취하였다.

신차 청소부의 2-butoxyethanol 평균 노출량은 2.33ppm(범위, 0.10~7.33)이었다. 작업 종료 후의 소변 중 free butoxyacetic acid의 평균 농도는 111.3 mg/g creatinine(범위, 12.7~371 mg/g creatinine)이었다. 중고차 청소인 경우는 2-butoxyethanol에 대한 평균 노출은 0.36ppm(범위, <0.10~1.52)이었다. 작업 종료 후의 소변 중 free butoxyacetic acid 농도는 6.3 mg/g creatinine(범위, <2.0~24.4)이었다. 사무실 청소 작업자의 2-butoxyethanol에 대한 평균 노출은 0.32ppm(범위, <0.30~0.73)이고 소변 중 free butoxyacetic acid 농도는 2.1 mg/g creatinine(평균, 2.0~3.3)이었다. 이러한 결과로부터 저지들은 작업 종료 후의 free butoxyacetic acid의 산출식 <식 3>을 제시하였다.

$$\log Y = 1.41 + 0.68 \log X \quad (r = 0.603) \dots\dots\dots \langle \text{식 3} \rangle$$

Y = postshift free butoxyacetic acid urine concentration
(mg/g creatinine)

X = TWA 2-Butoxyethanol air concentration (ppm)

상관성이 결여된 것은 대부분의 근로자가 피부보호 장갑을 착용하지 않아 피부 노출 영향에 의한 것이다. 세정제 사용 시간 그리고 창문 세정제의 일일 사용량과의 free butoxyacetic acid 농도 간에는 상관관계가 좋았다. 저지의 상관관계식을 사용하면 공기 중 2-butoxyethanol 20ppm의 노출은 작업종료 후의 free butoxyacetic acid가 197 mg/g creatinine 또는 총 butoxyacetic acid(가수분해)는 490 mg/g creatinine 농도가 추정되었다.

신차 세정작업의 평균 노출 2.3ppm에서 20ppm으로 외삽하기 위하여 10배를 적용한 것이다.

Sakai 등³⁶⁾은 2-butoxyethanol에 노출된 9개소의 공장 및 그라비어 인쇄 작업자를 조사하였다. 공기시료는 작업시간 동안 포집하였고 소변시료는 작업 종료 후에 채취하였다. 작업자들은 장갑을 끼고 근무하였다. 평균 2-butoxyethanol 공기 농도는 0.64ppm(범위, 0.4~0.8ppm)이었다. 소변 중 평균 butoxyacetic acid 농도는 3.92 mg/g creatinine(범위, 1.3~9.9 mg/g creatinine)이었다. 공기 중 2-butoxyethanol 노출 농도를 20ppm으로 외삽하면 free butoxyacetic acid가 약 122 mg/g creatinine(또는 가수분해된 형태는 300 mg/g creatinine)이었다. 외삽의 정도는 매우 컸다.

후속 연구에서 Sakai 등¹⁹⁾은 인쇄 회로기판의 탈지작업 7일 동안에 2-butoxyethanol 세정제에 노출된 6명의 작업자들을 대상으로 butoxyacetic acid의 포함체 형성(Conjugation) 효과를 연구하였다. 공기 중 노출농도 범위는 최대 0.8ppm까지였다. 아래의 <식 4, 5, 6>은 노출 농도와 작업 종료 후 소변 중 butoxyacetic acid(free form, 포함체 형태, 전체)에 대한 회귀식이다.

$$Y(\text{mg free butoxyacetic acid/g creatinine})=4.4 \cdot (\text{ppm})+0.5 \quad (r = 0.46) \quad \langle \text{식 4} \rangle$$
$$Y(\text{mg 포함체 butoxyacetic acid/g creatinine})=12.7 \cdot (\text{ppm}) \quad (r = 0.84) \quad \langle \text{식 5} \rangle$$
$$Y(\text{mg total butoxyacetic acid/g creatinine})=17.1 \cdot (\text{ppm})+0.5 \quad (r = 0.78) \quad \langle \text{식 6} \rangle$$

저자들¹⁹⁾은 free butoxyacetic acid는 1주일 근무 동안은 축적되지 않았지만 주중에 포함체가 형성된 butoxyacetic acid는 배설이 지연되는 축적이 있었다고 언급하였다. 또한 butoxyacetic acid의 포함체 형성 비율이 1주일 사이에 92.2%에서 44.4%로 감소하였다고 보고하였다. 저자들은 가수분해된 총 butoxyacetic acid가 2-butoxyethanol 노출평가에 가장 좋은 생물학적 지표라고 제안하였다.

저자들이 제시한 회귀식에 현재 TLV-TWA 20ppm을 적용하면 작업종료



후의 소변 중 free butoxyacetic acid는 88 mg/g creatinine이고 포합체 형태의 butoxyacetic acid는 254 mg/g creatinine 그리고 가수분해된 총 butoxyacetic acid는 342 mg/g creatinine이라고 제안하였다.

Rettenmeier 등¹⁸⁾은 butoxyacetic acid의 포합체인 butoxyacetyl glutamine(BAA-GLN)의 결합 형태가 소변 중 free butoxyacetic acid에 비해 우수한 생물학적 지표라고 제안하였다. 연구자들은 자동차 부품을 청소하는 동안 2-butoxyethanol에 노출된 라커(Lacquer) 작업자의 소변 중 butoxyacetic acid 수준을 조사하였다. 연구에 참여한 6명의 근로자 소변에서 butoxyacetic acid의 평균 48%가 butoxyacetic acid-GLN으로 배설되었다. 근로자들의 공기 중 노출에 대한 측정결과는 보고하지 않았다.

Vincent 등⁴⁶⁾은 프랑스의 55개소 기업과 944명의 근로자를 대상으로 글리콜 에테르(glycol ether) 사용에 대한 대규모 조사를 실시하였다. 공기 시료 포집은 개인시료 펌프로 수행하였다. 소변 시료는 작업 종료 후에 채취하였고 free butoxyacetic acid를 분석하였다. 2-Butoxyethanol에 대한 노출은 매우 낮았으며, 가장 높은 수치는 전기영동(Cataphoresis) 공정에서 0.8ppm(<0.1~6.2ppm) 그리고 페인트 제조는 0.4ppm(<0.1~44.7ppm)이었다. 이들 부서의 작업 종료 후 소변시료 결과의 평균은 각각 17.9 mg/g creatinine(2~10 mg/g creatinine)과 3.9 mg/g creatinine(2.0~9.6

mg/g creatinine)이었다. 2-Butoxyethanol을 세제로 사용했을 때의 자료를 더 자세히 분석한 결과, 자동차를 청소하는 사람들은 평균 공기 중 농도가 1.8ppm(0.1~6.2ppm)이었지만 작업종료 후의 소변 중 butoxyacetic acid는 96.5 mg/g creatinine(7.4~371 mg/g creatinine)으로 상대적으로 높았다. 저자들은 2-butoxyethanol을 5~20% 함유한 세정제에 2.5시간 노출되면 free butoxyacetic acid가 약 60 mg/g creatinine이 생성 된다고 보고하였다. 보고서에는 상관관계 자료를 제공하지 않았다.

NIOSH가 Criteria Document에서 보고한 출판되지 않은 연구³⁾에서 Van Vlem¹¹⁾은 고무장갑을 착용하고 일주일 동안 매일 2-butoxyethanol에 노출된 5명의 실크스크린 작업자들의 소변 중 butoxyacetic acid의 농도를 보고했다.

2-Butoxyethanol의 평균 노출수준은 3.1 mg/m³(0.64ppm)이었다. 근로자들의 작업 종료 후의 평균 free butoxyacetic acid 농도는 8.1 mg/L이었다. 2-Butoxyethanol의 공기 수준과 요중 butoxyacetic acid 사이의 유의한 상관관계는 없었다. 이 자료를 노출농도 20ppm으로 외삽하면 free butoxyacetic acid 농도는 253 mg/L(가수분해된 경우는 630 mg/L)이다.

Knecht와 Weitowitz⁴⁵⁾는 butoxyacetic acid의 BAT 문서³⁴⁾에 언급된 내용으로 페인트 분산공정에 참여한 5명의 도장공을 대상으로 연구하였다. 공기 측정 결과는 0.84±0.69ppm으로 보고하였고 작업 종료 후 소변시료는 평균 27.0±15.4 mg/L이었다. 이들 자료를 TLV-TWA인 20ppm으로 외삽하면 butoxyacetic acid 농도는 643 mg/L(가수분해된 총 butoxyacetic acid의 경우 1600 mg/L)이다. 현재 피부 흡수에 대한 세부 사항은 없다.

모든 현장 조사에서 2-butoxyethanol에 대한 공기 중 노출농도는 1ppm 미만으로 매우 낮았다. 또한 피부 흡수를 제한하기 위해 보호장갑을 다양하게 사용하였다. 저자들에 의해 2편의 연구에서 피부노출을 주목하였다. 현장 조사연구를 살펴보면 소량의 2-butoxyethanol에 노출된 근로자의 소변에서 상당한 수준의 butoxyacetic acid가 검출되기 때문에 소변에서 butoxyacetic acid를 분석하여 2-butoxyethanol의 노출을 모니터링 하는

현장 조사연구를
살펴보면 소량의
2-butoxyethanol에
노출된 근로자의
소변에서 상당한
수준의 butoxyacetic
acid가 검출되기
때문에 소변에서
butoxyacetic
acid를 분석하여
2-butoxyethanol의
노출을 모니터링
하는 것은 활용도가
높다고 언급하였다.

것은 활용도가 높다고 언급하였다.

피부흡수 가능성과 2-butoxyethanol이 상대적으로 휘발성이 낮기 때문에 현장 연구에서 피부 흡수의 경로가 흡입 노출 경로보다 더 중요할 수 있다. 현장 연구 결과에 따르면 노출에 비해 상대적으로 소변 중 butoxyacetic acid 농도가 높을 수 있다. 따라서 이 연구들 중 어느 것도 TLV-TWA 20ppm의 흡입 노출에 대한 생물학적 노출지수를 도출하는데 적합하지 않다.

시뮬레이션 연구(Simulation Studies)

Johanson⁴⁷⁾에 의해 초기에 개발된 간단한 모델로 생리학기반의 약동학 (PBPK) 모델링에 관한 다양한 논문이 발표되었다. Lee 등⁴⁸⁾, Dill 등⁴⁹⁾ 그리고 Shyr 등⁵⁰⁾에 의해 흰쥐 대상의 연구를 통하여 복합적으로 모델이 발전하였고, Corley 등^{7,51)}과 Franks 등⁵²⁾에 의하여 2-butoxyethanol에 대한 사람의 노출 모델이 완성되었다. 마지막 모델은 피부 및 흡입 노출을 포함하였으며 자원 봉사자들의 노출 연구를 통하여 유효성이 입증되었다.

Johanson 등⁹⁾은 2-butoxyethanol에 대한 흡입 노출에 대한 첫 번째 PBPK 모델을 개발하였다. 이 모델은 2-butoxyethanol 20ppm에 2시간 동안 자원 봉사자의 실험적 노출에 기반을 두었다. 저자들은 butoxyacetic acid의 배설에 있어 광범위한 변동성을 관찰하였지만 17%~55%의 낮은 회수율을 보고했다. 혈액 중의 2-butoxyethanol에 대한 모델 자료는 실험 자료와 일치하였지만 모델에서 소변 중butoxyacetic acid의 배설을 포함하지 않아 소변을 이용한 생물학적 노출지수에 대한 정보 제공은 없었다. ☹



참고문헌

4. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for 2-Butoxyethanol and 2-Butoxyethanol Acetate, Draft. DHHS, ATSDR, Atlanta, GA (1996).
5. Zhu J; Cao XL; Beauchamp R: Determination of 2-butoxyethanol emissions from selected consumer products and its application in assessment of inhalation exposure associated with cleaning tasks. Environ Int 26:589-97 (2001).



참고문헌

6. Johanson G; Boman A: Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind Med* 48:788-92 (1991).
7. Corley RA; Markham DA; Banks C; et al.: Physiologicallybased pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol* 39:120-30 (1997).
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).
11. Van Vlem E: Biological monitoring parameters for exposure to 2-butoxyethanol. Unpublished thesis (in Flemish); 1987, cited by NIOSH in reference 3.
18. Rettenmeier AW; Hennigs R; Wodarz R: Determination of butoxyacetic acid and N-butoxyacetylglutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 65:S151-153 (1993).
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).
34. Angerer J; Rudiger HW; Schaller KH: Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials, Vol 4, p. 994. Angerer J; Schaller K-H (Eds.), VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, FRG (1994).
36. Sakai T; Araki T; Masuyama Y: Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 64:495-498 (1993).
44. Vincent R; Cicollela A; Subra I; et al.: Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *App Occ Environ Hyg* 8:580-86 (1993).
45. Knecht U; Woitowitz H-J: Glykol-Emissionen 생물학적 노출지수 der handverklischen Veraengung von Farben und Lacken auf 2-butoxyethanol. *Verh D Ges Arb Med* 30:317-320 (1990).
46. Vincent R; Reiger B; Subra I; Poirot P: Exposure assessment to glycol ethers by atmospheric and biological monitoring. *Occup Hyg* 2:79-0 (1996).
47. Johanson G: Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man. *ToxicolLett* 34:23-1 (1986).
48. Lee KM; Dill JA; Chou BJ; Roycroft JH: Physiologicallybased pharmacokinetic model for chronic inhalation exposure of 2-butoxyethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:211-26 (1988).
49. Dill JA; Lee KM; Bates DJ; et al.: Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:227-42 (1998).
50. Shyr JL; Sabourin PJ; Medinsky MA; et al.: Physiologically based pharmacokinetic modeling of 2-butoxyethanol disposition in rats following different routes of exposure. *Environ Research* 63:202-18 (1993).
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).