

2-BUTOXYETHANOL(4)



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)

분석 방법

소변에서의 Butoxyacetic acid는 가수분해된 형태의 측정을 권고하고 있다. 많은 문헌에서 Butoxyacetic acid-글루타민 포함체, N-부톡시 아세틸 글루타민이 소변에 존재하는 총 Butoxyacetic acid의 2/3를 차지하는 것으로 보고하였다. 저자들은 산 가수분해 후 Butoxyacetic acid의 측정을 제안하였다.^{7,19,20} 포함체 형성에 영향을 미치는 요인은 아직 명확하지는 않다. 2-Butoxyethanol에 대한 노출을 평가하고 다양한 포함체 형성의 영향을 줄이기 위해 ACGIH는 소변을 산 가수분해한 후 Butoxyacetic acid 측정을 권고하였다.

보고된 다양한 분석 방법에서 산 가수분해에 따른 Butoxyacetic acid의 측정을 사용할 수 있다. 소변 중 Butoxyacetic acid(Free 형태 및 산 가수분해된 형태)는 소변 동결 건조와 pentafluorobenzyl bromide로 유도체화한 후 가스 크로마토그래피/불꽃이온화검출기(GC/FID)로 분석하는 경우 보고된 검출 한계는 0.03 mg/L이다.^{29,30,31} Johanson³²은 검출 한계를 낮추기 위해 전자포획검출기(Electron capture)를 사용하는 가스 크로마토그래피 분석 방법을 사용하였다. 가스 크로마토그래피 분석 방법은 Sakai 등¹⁹과 Shih 등³³에 의해 다양하게 변형되었다. 후자의 방법은 산 가수분해 단계를 거친 후 가스 크로마토그래피와 질량 분석법을 결합하여 분석하였다.

유리된 형태(Free form)와 glutamine 포함체 형태를 정량할 수 있는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법도 보고되었다.¹⁸ 독일의 Analytical Chemistry Working Group은 이온 교환과 역상 액체 크로마토그래프로 소변 시료를 정화한 후 메틸화하여 캐필러리 분리관을 활용한 가스 크로마토그래피-불꽃 이온화 검출기로 분석하였다.³⁴ 이 방법을 사용하는 경우 산 가수분해 단계(소변 동량의 농축 염산을 첨가한 후 1시간 동안 가열)를 먼저 수행해야 한다.¹⁹ 독일 직업환경의학회의 소변 중 Butoxyacetic acid 분석에 대한 인증 프로그램이 있다.³⁵

시료 채취 및 저장

방부제의 안정성이나 사용에 대한 구체적인 자료는 없지만 Butoxyacetic acid는 동결 보관이 가장 적합할 것으로 예상된다. 소변에 Butoxyacetic acid를 첨가한 시료를 냉동 보관한 경우 3년 이상 안정적이었다. Butoxyacetic acid는 대사 산물이기 때문에 작업장의 2-Butoxyethanol 오염에 영향을 받지 않는다.

직업적 노출이 없는 경우의 생물학적 수준

Butoxyacetic acid는 내인성 대사 과정, 식단의 구성 요소 또는 환경에 존재하는 제품은 아니다. 따라서 2-Butoxyethanol에 노출되지 않은 인구의 소변에는 거의 존재하지 않는다. Butoxyacetic acid는 2-Butoxyethanol에 직업적으로 노출되지 않은 사람에서 매우 적은 양(0.08 mg/g 크레아티닌)이 존재한다.³⁶⁾ 배경 농도 수준은 가정용 세척제의 광범위한 사용으로 검출된다고 추측한다. 이러한 배경 농도는 2-Butoxyethanol에 직업적으로 노출된 사람들의 소변 중 Butoxyacetic acid를 해석하는데 방해되는 수준은 아니다.

약물동력학(Kinetics)

흡입 연구에 따르면 Butoxyacetic acid는 노출 후 빠르게 형성되고 첫 한 시간 동안 소변에서 증가한다. Johanson 등⁹⁾에 의한 흡입 실험 결과 소변의 Butoxyacetic acid 농도는 노출 시작 후 2시간에서 10시간 사이에 최고조에 달했고 평균 반감기 5.7시간으로 감소하였다. 이러한 결과는 다른 연구들에서도 확인되었다.^{7),20)} 피부 노출에서도 Butoxyacetic acid는 노출 후 빠르게 증가하였다. 소변은 약 3시간 후에 최대 농도에 도달했고 평균 반감기 3.1시간으로 감소하였다.⁹⁾ 피부 노출로 흡수된 경우는 체내 제거 과정이 흡입보다 빠르다. 이러한 제거 반감기도 주중에는 거의 축적되지 않기 때문에 일치하는 모습을 보인다.

Butoxyacetic acid는 대사 산물이기 때문에 작업장의 2-Butoxyethanol 오염에 영향을 받지 않는다.

분석 결과의 해석에 영향을 미치는 요인들

• 분석 절차(Analytical Procedures)

Butoxyacetic acid는 작업장에서 검출되지 않는다. 따라서 시료 채취 과정에서 오염 문제는 없다. 산 가수분해는 Butoxyacetic acid의 분석에 반드시 선행되어야 한다.

• 노출(Exposure)

에탄올과 동시 노출되는 경우 경쟁적으로 2-Butoxyethanol의 대사 과정을 억제할 수 있기 때문에 노동자가 에탄올을 섭취하면 Butoxyacetic acid의 배설이 줄어 노출 정도가 과소평가될 수 있다.

• 인구(Population)

감수성이 있는 인구 집단을 제시한 자료는 발견되지 않았다. Butoxyacetic acid의 혈액 영향에 대한 시험관 내 연구(In vitro study)에서 부작용에 대한 과민반응을 일으킬 가능성이 있는 개인(예: 적혈구 빈혈 환자의 적혈구)의 적혈구를 사용한 경우도 결과가 제한적이었다.³⁷⁾

• 정당화(Justification)

생물학적 노출 지수 설정에 관련된 많은 연구가 발표되었다. 보고된 연구들 중에는 조절이 가능한 실험실 노출 연구와 노출이 매우 낮은 다양한 작업장에서의 노출 연구가 포함되었다. 시뮬레이션 모델링 연구는 조절이 가능한 실험실 연구에서 나온 다양한 자료를 조정하는 데 사용하였다. 초기 문헌의 대부분은 free 형태의 Butoxyacetic acid(가수분해 안 된 형태)를 주로 다루었다. 그러나 앞부분에서 설명한대로 생물학적 노출 지수는 산 가수분해 후에 분석되는 Butoxyacetic acid이다. 많은 연구에서 포함체의 형성률이 평균 60% 정도라고 보고하였다.^{7,16,18,19,20)}

• 실험실 연구(Laboratory Studies)

조절 가능한 실험실 연구 7편에서 실험 자원자들을 대상으로 Butoxyacetic acid의 체내 제거를 검사하였다. 1편의 연구는 2-Butoxyethanol 용액에 피

〈표 1〉 Relationship Between Exposure and Urinary Excretion of BAA in Controlled Laboratory Studies

| Description | Exposure | BAA in urine, authors' conditions and units | Est Free BAA mg/L at exposure conditions, assumes 1.5 L/24hrs | Est Total BAA at exposure conditions | Adjustments (hours of exposure, work-load) | Calculated Total BAA at 20ppm for 8hr, mg/g creat. | Reference & Comments |
|---|---|--|---|--------------------------------------|--|--|--|
| 7volunteers, 2hrs at 50 watts | 20ppm, inhalation | 65 (25–116) mg free BAA/24hrs | 43(17–78) mg free BAA/L | 108 mg/L | 2.9 X 2 to 8hrs | 313 ^a (mg/L) | Johanson et al., 1986 ⁽⁹⁾ |
| 3volunteers, 4-hr exposure | 21.5ppm, rest | 48 mg/g creat | 48 mg/g creat/4hrs | 120 mg/g | 1.6 X 4 to 8hrs | 192 | Van Vliem, 1987, ⁽¹⁰⁾ cited by NIOSH ⁽³⁾ |
| | 10.5ppm, rest | 34 mg/g creat | 34 mg/g creat/4hrs | 85 mg/g | 1.6 X 4 to 8hrs 2 X 10 to 20ppm | 272 | |
| | 10.5ppm, 30watts | 38 mg/g creat | 38 mg/g creat/4hrs | 95 mg/g | 1.6 X 4 to 8hrs 2 X 10 to 20ppm | 304 ^a | |
| 10males, 2-hr exposures at rest, inhalation | 20ppm without ethanol 20ppm with ethanol | 71.3±62 mg/g creatinine at 0–2hrs 30.5±13.7 mg/g creatinine at 6–8hrs | | 178 mg/g creatinine | 2.9 X 2 to 8hrs | 516 | Dornow et al., 1990 ⁽²³⁾ |
| | | | | 76 mg/g creatinine | 2.9 X 2 to 8hrs | 220 | |
| 2males, 2females 50ppm, 2-hrs at rest | Total body exposure | 60 mmol free BAA/ mol creatinine 140 mmol total BAA/mmol creatinine | 70 mg free BAA/g creatinine 164 mg total BAA/g creatinineC | 164 mg total BAA/g creatinine | 2.9 X 2 to 8hrs 2.5, 50 to 20ppm | 190 | Jones&Cocker 2003 ⁽²⁰⁾ |

^aExposures at 30 or 50 watts, not adjusted, results higher than at rest

^bMeasured value

Assumptions based on discussion with C. Viau and J.Cocker:

Adjust from 2hr exposure to 8hr exposure multiply by 2.9

Adjust 4hr to 8hr exposure, multiply by 1.6

Adjust from 10 to 20ppm, multiply by 2

Adjust from 50ppm to 20ppm, divide by 2.5

부가 노출되는 일에 관한 것이었다. 2편의 연구는 2-Butoxyethanol 증기에 피부가 노출되는 일, 다른 1편은 2-Butoxyethanol이 포함된 수용액이 피부에 흡수되는 일을 관찰하였다. 나머지 연구들은 흡입에 의한 노출이었다. 생물학적 노출 지수를 설정하는데 이용할 수 있는 연구들을 〈표 1〉에 요약하였다.

Johanson 등의 실험 연구에서는 50watts의 작업 부하가 있는 7명의 자원 봉사자들에게 2시간 동안 20ppm의 2-Butoxyethanol을 흡입 노출시켰다. 노출된 남성들은 어떠한 부작용도 경험하지 않았다. 소변 시료는 노출 전에 채취하고 노출 후 2시간 간격으로 6시간 동안 채취하였다.

자원 봉사자들에게 채취한 소변 시료는 저장한 다음날 아침에 분석을 위해 가져오도록 지시하였다. 유리된 형태(Free form)의 Butoxyacetic acid (가수 분해 없음)는 노출 후 약 6시간에 약 1 mmol/min의 최대 속도로 배

설이 증가했다(Johanson 등의 논문⁹⁾에서 인용). 가수분해 없이 유리된 Butoxyacetic acid는 평균 반감기 5.7시간으로 농도가 감소하였다. 저자들은 배설률이 10배 가까이 변화하는 것에 주목하였다. 가수분해하지 않은 Butoxyacetic acid의 회수율은 17%~55%로 보고했다. 개별적인 소변 시료 자료는 제공하지 않았다. 가수분해하지 않은 Butoxyacetic acid의 소변 총 배설량은 평균 496 mmol(65 mg)이었으며 191 mmol에서 887 mmol(25.2~117mg)의 범위였다. 24시간의 소변량을 1.5 L로 가정하면 평균 43 mg/L에 해당한다. 가수분해를 실시한 것으로 가정하면 Butoxyacetic acid의 피크 농도가 더 높아지더라도 108 mg /L 정도이다.

2-Butoxyethanol의 순수 용액에 2개 또는 4개의 손가락을 2시간 동안 담근 지원자들을 대상으로 2-Butoxyethanol 용액에 노출된 피부를 연구하였다.²⁾ 이전의 흡입 연구와 유사하게 free form-Butoxyacetic acid는 노출 후 빠른 속도로 증가하였고 약 5시간 후 최고 수준을 기록했다. 그 후로는 평균 반감기 3.1시간으로 감소했다. 24시간에 걸친 free form-Butoxyacetic acid의 누적 배설량은 8.7 μ mol에서 313 μ mol로 평균 94.3 μ mol(12.5 mg/24시간)이었으며 이는 2-Butoxyethanol 흡수량의 2.5%에서 39%에 해당한다. 저자들은 동일한 지원자들이 20ppm의 2-Butoxyethanol에 2시간 동안 흡입 노출되었을 때 측정된 소변 중 free form-Butoxyacetic acid의 범위는 8 μ mol/min~14 μ mol/min이고 순수 2-Butoxyethanol 용액에 4개의 손가락을 접촉시킨 결과의 범위는 1 μ mol/min~16 μ mol/min이라고 결론 내렸다. 따라서 4개의 손가락을 2-Butoxyethanol 용액에 노출시킨 것은 50 Watts의 작업 부하에서 20ppm의 2-Butoxyethanol 증기에 흡입 노출된 것과 거의 동일하다. 이 연구는 2-Butoxyethanol 용액에만 피부 노출을 시켰기때문에 흡입 노출에 근거한 생물학적 노출 지수에 적용하기는 적절하지 않았다. 🍷

Q

지난 10년간 국내에서 발생한 급성중독 발생 화학물질은 약 20여 종이다.

이 중에서 세척 또는 세정 목적으로 사용되는 화학물질의 종류 4가지를 쓰시오.



참고문헌

2. Johanson G; Boman A; Dynesius B: Percutaneous absorption of 2-Butoxyethanol in man. *Scand J Work Environ Health* 14:101–09 (1988).
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).
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).
16. Kezic S; Meuling JA; Jakasa I: Free and total urinary 2-Butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-Butoxyethanol in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 77:580–86 (2004).
18. Rettenmeier AW; Hennigs R; Wodarz R: Determination of Butoxyacetic acid and N-butoxyacetyl-glutamine 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).
20. Jones K; Cocker J: A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-Butoxyethanol. *Biomarkers* 8:360–70 (2003).
29. Groeseneken V; Van Vlem E; Veulemans H; Masschelein R: Gas chromatographic determination of methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in urine. *Br J Ind Med* 43:62–5. (1986).
30. Groeseneken V; Veulemans H; Masschelein R; Van Vlem E: An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *Int Arch Occup Environ Health* 61:249–54 (1989).
31. Smallwood AW; DeBord KE; Lowry LK: Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers and their proposed metabolites in blood and urine. *Environ Health Perspect* 57:249–253 (1984).
32. Johanson G: Analysis of ethylene glycol ether metabolites in urine by extraction and electron capture gas chromatography. *Arch Toxicol* 63:107–11 (1989).
33. Shih TS; Chou J-S; Chen C-Y; Smith TJ: Improved method to measure urinary alkoxyacetic acids. *Occup Environ Med* 56:46–47 (1999).
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).
35. Schaller KH; Angerer J; Drexler H: Quality assurance of biological monitoring in occupational and environmental medicine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778(1–):403–17 (2002).
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).
37. Udden MM: Rat erythrocyte morphological changes after gavage dosing with 2-Butoxyethanol: a comparison with the in vitro effects of Butoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. *J Appl Toxicol* 20:381–387 (2000).