

1,3-부타디엔(BUTADIENE)(2)



CAS 번호 : 106-99-0

동의어 : Biethylene; Buta-1,3-diene; Butadiene monomer; α,γ -Butadiene;

Butadiene-1,3-,uninhibited; Divinyl; Erythrene; Vinylethylene;

분자식(Molecular formula) : C_4H_6

BEI 권고

평가 대상물질	시료채취시간	BEI	경고주석
1,2-Dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)-butane in urine	작업종료 후	2.5 mg/L	Sq, B
Mixture of N-1-, N-2-(hydroxybutenyl)valine hemoglobin (Hb) adducts in blood	임의시간	2.5 pmol/g Hb	Sq



연세대학교 보건대학원 교수
김치년

대사 경로 및 생화학적 상호 작용

일단 흡입된 1,3-부타디엔은 신체 전체에 분포된다(ATSDR, 1993). 인체 기관별로 1,3-부타디엔의 상대적 분포는 알려지지 않았다.

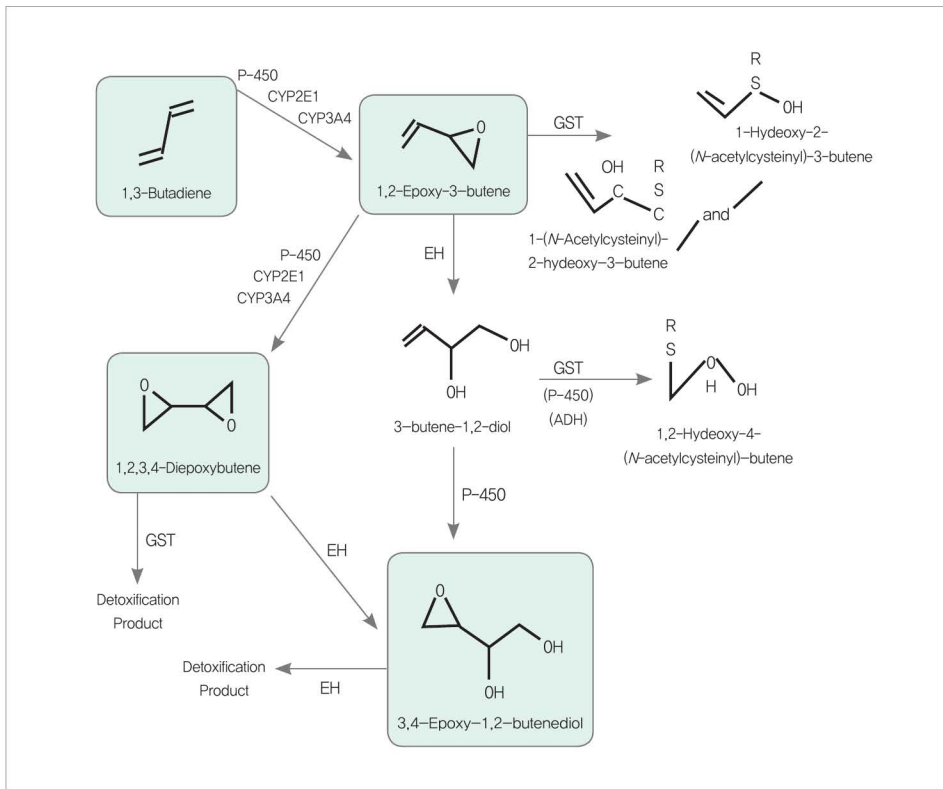
주요 대사경로에서 1,3-부타디엔은 시토크롬 P-450 효소에 의해 산화된다. 1,2-에폭시-3-부텐으로 전환되며 시토크롬 P-450 효소에 의해 더 산화되어 1,2,3,4-디에폭시부텐으로 전환되거나 3-부텐-1,2-디올로 가수분해된다(Albertini 등, 2001). 다음으로 전환되는 가수 분해 경로가 사람에게 이루어지는 대사경로로 추정된다(Bond 등, 2001). 단지 에폭시부텐(epoxybutene)의 2%~3%만이 산화경로를 거쳐 제거된다(Himmelstein 등, 1997). 디에폭시-부탄(diepoxy-butane) 및 부텐디올(butenediol)은 모두 3,4-에폭시-1,2-부탄디올(3,4-epoxy-1,2-butanediol)로 전환될 수 있다.

이러한 에폭사이드류의 각각은 1) DNA, 단백질 및 기타 생체 분자와 상호 작용할 수 있다. 2) 효소-촉매 가수분해에 의해 불활성화될 수 있다. 3) 글루타티온과 결합하고, 시스테인 유도체로 가수 분해되고, 아세틸화되고, 메르캡탄산(mercapturic acid)으로 소변에서 제거된다. 생쥐 대상의 연구에서 알콜탈수소효소(dehydrogenase)가 메르캡탄산으로의 경로에 관여할 가능성이 있다고 추정한다(Fustinoni 등, 2002).

에폭시부텐은 글루타티온과 결합하여 1-하이드록시-2-(N-아세틸 시스테인)-3-부텐 및 1-(N-아세틸 시스테인)-2-하이드록시-3-부텐 (HAB)의 혼합물로 소변에서 제거될 수 있다. 부텐-디올은 포함되어 1,2-디하이드록시-4-(N-아세틸 시스테인)-부탄으로 제거 된다(van Sittert 등, 2000). 디하이드록시-부탄과 에폭시부탄디올은 포함되어 트리하

이드록시부틸 머캡탄산(trihydroxybutyl mercapturic acid)으로 제거될 수 있다. 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteiny)-butane(DHAB)와 1-(N-acetylcysteiny)-2-hydroxy-3-butene (HAB)는 부타디엔 노출 근로자의 소변에서 발견되며 DHAB는 사람에서의 부타디엔 주요 소변 대사산물이다(Osterman-Golkar와 Bond, 1996). 생쥐에서는 에폭시부텐의 해독경로는 포함되어 HAB로 제거되는 것이다(Bond와 Medinsky, 2001). 트리하이드록시부틸 머캡탄산은 부타디엔에 노출된 흰쥐의 소변에서 발견되었지만, 인간에서는 확인되지 않았다(Fustinoni 등, 2002).

〈그림 1〉은 대사경로를 요약한 것이다.



〈그림 1〉 부타디엔의 주요 대사 산물에 대한 대사 경로(Albertini 등, 2001)

에폭사이드는 헤모글로빈의 N-terminal valine과 직접 상호 작용하여 부가체(adduct)를 형성한다. 1,3-부타디엔 노출 근로자에서 확인된 헤모글로빈 부가체는 이성질체들(regioisomers)로 N-(2-하이드록시-3-부테닐)발린과 N-(1-하이드록시-3-부테닐)발린(총칭하여 MHBVal이라고 함) 그리고 N-(2,3,4-트리하이드록시부틸)발린(THBVal)이다(Fustinoni 등,

2002). THBVal 부가체는 에폭시부탄디올로부터 형성한 것으로 보이지만 MHBVal 부가체는 에폭시부텐으로부터 형성된 것으로 추정된다. THBVal 부가체는 MHBVal 부가체보다 동물 및 인간에서 몇 배 더 높은 것으로 추정된다(Perez 등, 1997).

부수적인 대사 경로에서 1,3-부타디엔은 부타날(butenal)로 산화되어 글루타티온과 포함체를 형성하여 소변에서 제거되거나 크로톤알데히드(crotonaldehyde)로 전환된다. 소량의 아크롤레인(acrolein)과 아크릴산도 대사과정에서 형성되어 소변에서 제거된다(Himmelstein 등, 1997).

독성학적 요약

부타디엔의 많은 대사산물이 in vivo 및 in vitro에서 변이원성이 있는 것으로 나타났다(ATSDR, 1993). 현재의 자료에서는 1,3-부타디엔의 독성은 반응 중간체인 에폭시부텐(epoxybutene)과 디에폭시부탄(diepoxybutane)에 대한 대사활성에 따라 달라진다고 보고하고 있다. 연구에 따르면 에폭시부텐은 일차적으로 점 돌연변이(point mutations)와 작은 결실을 유도하는 반면에 디에폭시부탄은 두 가지 기능의 알킬화제 역할을 하여 더 큰 결실을 일으킬 수 있다(NTP, 1998).

동물 연구에서 1,3-부타디엔의 흡입 노출에 의해 발생한 종양은 다양한 부위에서 관찰되었다. 동물에서 암의 원인이 되는 대사산물들은 불확실하다. 폐종양은 6.25 ppm의 낮은 공기 농도에 노출된 생쥐에서 발생하였다(EPA, 2002).

다른 종에서는 부타디엔 유발 암에 대한 감수성의 차이가 있었다. 흰쥐보다 생쥐에서 적은 용량에서 많은 종양과 다양한 형태의 종양이 발생하였다. 이러한 현상은 생쥐에서 diepoxide와 dihydroxyepoxide metabolites가 흰쥐보다 부타디엔 노출 후 고농도로 혈중에 존재함을 시사한다(Fustinoni 등, 2002). 연구에 따르면 생쥐에서 시토크롬 P-450 산화에 의해 부타디엔이 에폭사이드로 전환되는 속도가 흰쥐나 사람보다 6배에서 8배 더 빠르다(Bond와 Mendinsky, 2001).

스티렌-부타디엔 고무 공장의 근로자에 대한 여러 역학 연구에서 호흡기, 방광, 위 그리고 림프구 암의 발생률이 증가한 것으로 나타났다(Sathiakumar 등, 1998) 그러나 이러한 연구는 1,3-부타디엔 노출과의 인과관계를 결정하기에 충분하지 않았다(ATSDR, 1993). 국제암연구소(IARC, 1999)는 충분한 증거에 근거하여 1,3-부타디엔을 인간 발암 가능성이 있다고(2A군) 분류했다. 동물의 발암성 및 인간의 제한된 증거로 미국국립독성학 프로그램(NTP, 1998)은 1,3-부타디엔을 인간 발암 물질로 보고하였다.

미국 EPA(2002)의 평가에 따르면 1,3-부타디엔은 중합체 및 단량체 작업자에서 림프구암을 일으킬 수 있다고 결론지었다. 1,3-부타디엔에 의한 발암의 특정 메커니즘은 알려지지 않았지만 발암효과는 1,3-부타디엔의 유전 독성 대사산물에 의해 매개된다는 것은 사실상 확실하다.

1,3-부타디엔은 또한 생쥐에서 다양한 생식 및 발달 효과를 일으킨다. 이러한 효과에 대한 사람 대상의 자료는 없다. 동물실험에서 보고된 가장 민감한 효과는 암컷 생쥐의 평생 생물분석에서 관찰된 난소 위축이었다(EPA, 2002).

TLV-TWA

부타디엔에 대한 현재의 ACGIH의 TLV는 2 ppm(4.5 mg/m³)이며, 사람에서의 발암성추정 물질인 A2로 경고주석을 표기하였다. 🦋

참고문헌

1. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological profile for 1,3-butadiene; 1993; online at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp28.html>.
2. Morrow NL: The industrial production and use of 1,3-butadiene. *Environ Health Perspect* 86:7-8 (1990).
3. Fajen JM: Industrial exposure to 1,3-butadiene in monomer, polymer and end-user industries, In: *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards*, pp. 3-14. Sorsa M; Peltonen K; Vainio H; Hemminki K (Eds.), IARC Scientific Publication No. 127. IARC, Lyon, France (1993).
4. Miller LM: Investigations of selected potential environmental contaminants: butadiene and its oligomers. EPA-560/2-78-008. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (1978).
5. U.S. Environmental Protection Agency: Health assessment of 1,3-butadiene. EPA/600/P-98/001 F; 2002; online at: <http://www.epa.gov/iris/supdocs/butasup.pdf>.
6. Albertini RJ; Sram RJ; Vacek PM; et al.: Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene. *Chem Biol Interact Prev* 35-136:429-453. (2001).
7. Bond JA; Medinsky MA: Insights into the toxicokinetics and toxicodynamics of 1,3-butadiene. *Chem Biol Interact Prev* 135-136:599-614 (2001).
8. Himmelstein MW; Acquavella JF; Recio L: Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit Rev Toxicol* 27(1):1-108 (1997).
9. Fustinoni S; Soleo L; Warholm M; et al.: Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Chem Biol Interact* 11:1082-1090 (2002).
10. van Sittert NJ; Megens HJJ; Watson WP; Boogaard PJ: Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer assessment. *Toxicol Sci* 56(1):189-202 (2000).
11. Osterman-Golkar S; Bond JS: Biomonitoring of 1,3-butadiene and related compounds. *Environ Health Perspect* 104(Suppl 5):907-915 (1996).
12. Perez HL; Lahdetie J; Landin HH; et al.: Hemoglobin adducts of epoxybutanediol from exposure to 1,3-butadiene epoxides. *Chem Biol Interact* 105:181-198(1997).
13. U.S. National Toxicology Program: 10th Report on Carcinogens, 2002; online at: <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/tenth/profiles/s025buta.pdf>
14. Sathiakumar N; Delzell E; Hovinga M; et al.: Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occup Environ Med* 55:230-235 (1998).
15. International Agency for Research on Cancer: Reevaluation of Some Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part One), 1,3-Butadiene. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*, Vol. 71. IARC, Lyon, France (1999).