

2-BUTOXYETHANOL(5)



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)

실험실 연구(Laboratory Studies)

NIOSH가 Criteria Document에서 인용한 Van Vlem⁽¹¹⁾의 미공개 연구⁽³⁾에서 3명의 실험 자원자에게 3회차의 별도 실험에서 안면 마스크를 이용하여 4시간 동안 50분/시간의 흡입으로 노출시켰다.

2-Butoxyethanol의 노출 농도는 1차 실험은 휴식을 취하면서 25ppm, 2차 실험은 휴식을 취하면서 12.5ppm, 3차는 작업부하 30 watts로 12.5ppm이었다.⁽¹¹⁾ 3명의 피험자가 1시간 당 50분씩 노출되었기 때문에 이에 상응하는 4시간의 노출 농도는 1차 실험은 21.0ppm 그리고 2차와 3차 실험은 10.5ppm이다.

소변 시료 채취는 노출 전과 후 매 시간 최대 4시간까지 수행하였다. 채취한 자원 봉사자의 소변 시료는 채취 후 저장하였다가 다음 날 분석을 하였다. 소변 중 최대 농도는 노출 종료 1시간 후에 관찰되었다. 휴식 시간 동안의 노출에 대한 butoxyacetic acid의 평균 반감기는 6.7시간(범위 4.3~9.2시간)이었고 30 watts 작업 부하에서의 평균 반감기는 9.7시간(범위 6.3~12.2시간)이었다. 4시간 동안 계산된 평균 배설량은 휴식 시 노출 농도 21ppm에서는 48 mg/g 크레아티닌, 휴식시 노출 농도 10.5ppm에서는 34 mg/g 크레아티닌 그리고 30 watts 작업부하의 노출 농도 10.5ppm에서는 38 mg/g 크레아티닌이었다. 모든 측정은 가수분해 없이 free form의 butoxyacetic acid를 분석한 것이다. 가수분해를 수행한 경우로 이들 값을 보정하면 21ppm(휴식), 10.5ppm(휴식) 그리고 10.5ppm(30 watts) 노출의 경우 각각 노출 4시간 후의 소변 중 butoxyacetic acid 농도는 120, 85 그리고 95 mg/g 크레아티닌에 해당한다.

Dornow 등⁽²³⁾은 에탄올 섭취가 있거나 없는 남성 10명을 대상으로 챔버 안에서 2시간 동안 20ppm의 2-butoxyethanol을 노출시켰다. 소변 시료는 2시간 간격으로 24시간 동안 채취하였다. 소변 시료는 free form-butoxyacetic acid로 분석하였다. 2-Butoxyethanol에 노출된 자원 봉사자는 노출 후 0~2시간 동안 free form-butoxyacetic acid 농도가 최고로 증가하였고 농도 수준은 71.3 ± 62 mg butoxyacetic acid/g 크레아티닌(가수

저자들은 포함체의
형성 범위가
광범위하기 때문에
소변 중 butoxyacetic
acid 농도는 가수
분해한 후의 분석
농도로 보고되어야
한다고 결론을
내렸다.

분해를 실시하였다고 가정한 추정 농도는 178 mg/g 크레아티닌)이었다. 에탄올 음료를 섭취한 피험자의 소변 중 free form-butoxyacetic acid 농도는 6~8시간에서 최고조에 달했고 농도는 30.5 ± 13.7 mg 크레아티닌(가수분해를 가정한 추정 농도 76 mg/g 크레아티닌)이었다. 에탄올 노출군의 체내 제거의 반감기는 지연되었다. 2시간 노출 후 에탄올 노출군의 혈중 에탄올 농도는 $0.3 \pm 0.1\%$ 로 음주 농도 수준이었다.

Pharmacokinetic 모델을 검증하기 위한 실험에서, Corley 등⁽⁷⁾은 50 ppm의 [¹³C]-2-butoxyethanol을 6명의 남성들의 한쪽 팔에 2시간 동안 노출시켰다. 소변 시료는 0~12시간과 12~24시간에 채취하였다. 소변 시료의 분석은 free form-butoxyacetic acid, 포함체 형태인 butoxyacetic acid 그리고 총 butoxyacetic acid로 각각 실시하였다. 노출 후 12시간 동안 (직접적 노출과 가장 관련이 있음) 배설된 총량은 free form-butoxyacetic acid는 1.02 mg, 포함체 형태인 butoxyacetic acid는 1.97 mg 그리고 전체 butoxyacetic acid(free form과 포함체 형태의 합)의 배설량은 2.99 mg이었다. 포함체 형태의 butoxyacetic acid는 총 배설량의 66.4%이었다. 참고로 이 연구는 50ppm의 2-butoxyethanol에 2시간 동안 한쪽 팔만 피부 노출시켰으므로 연구결과는 생물학적 노출지수를 설정하기 위한 자료로 적합하지 않다.

Jones와 Cocker⁽²⁰⁾는 50ppm의 2-butoxyethanol에 4명의 자원봉사자(남성 2명, 여성 2명)를 대상으로 2시간 동안 노출시켰다. 첫 번째 실험은 흡입 및 피부 노출경로를 포함한 전신에 대한 증기 노출이었다. 두 번째 실험은 마스크를 통해 신선한 공기를 흡입하는 피험자를 대상으로 전신 피부 노출이었다. 첫 번째 실험인 전신 노출에 대한 결과는 노출 후 6시간에서 10시간 사이의 소변에서 free form 및 총 butoxyacetic acid가 최고 농도로 배설되었으며 free form-butoxyacetic acid의 최고 농도는 60 mmol/mol creatinine(70 mg/g 크레아티닌)이고 가수분해된 butoxyacetic acid는 140 mmol/mol creatinine(164 mg/g 크레아티닌)이었다. 피부만 노출시킨 두 번째 실험⁽²⁰⁾도 배설의 동력학은 전신 노출 실험과 유사하였다. 소변 중 butoxyacetic acid를 가수분해 후 분석했을 때는 피부 흡수율이 11%이었다.

저자들⁽²⁰⁾은 포함체의 형성 범위가 광범위하기 때문에 소변 중 butoxyacetic acid 농도는 가수분해한 후의 분석 농도로 보고되어야 한다고 결론을 내렸다.

2-Butoxyethanol의 피부 흡수에 대한 최근의 연구에서 6명의 남성 지원자를 대상으로 4시간 동안 40 cm² 이상의 손바닥과 전완(volar forearm)에 2-butoxyethanol이 50%, 90% 포함된 용액과 희석하지 않은 원액을 노출시켰다⁽¹⁰⁾. 비교 노출량으로 활용하기 위하여 20ppm 농도로 짧은 시간(30분) 흡입 노출시켰다. 혈액 및 소변은 24시간 동안 채취하였으며 24시간 이상에 걸쳐 수집된 혈액 및 소변 중 butoxyacetic acid는 가수분해 후 분석하였다. 50%, 90% 그리고 희석하지 않은 2-butoxyethanol 용액의 피부 노출에 대한 소변 중 butoxyacetic acid 농도는 각각 1.34 ± 0.49 , 0.92 ± 0.60 그리고 0.26 ± 0.17 mg/cm²/hr이었다. 혈액으로의 침투 속도는 노출 후 60~120분 사이에 최고치에 도달하였다. 이 연구⁽¹⁰⁾는 본질적으로 피부 노출에 대한 연구로 흡입 노출양상의 평가 지표인 생물학적 노출지수 선정에 필요한 자료로 활용하기는 약간의 문제가 있다.

2편의 연구^(7,20)에서는 가수분해된 butoxyacetic acid의 농도 수준이 소변 중 free form-butoxyacetic acid 농도 수준보다 약 60%가 높다고 보고하였다. Jones와 Cocker 연구⁽²⁰⁾에서는 개인 간에 또는 동일한 개인 내에서도 포함체의 형성(conjugation)이 다양하다고 보고하였다. 이전 본문에서 언급하였듯이 가수분해된 butoxyacetic acid의 분석결과는 포함체 형성에서 발생하는 가변성을 감소시키는 적합한 지표이다.

통제가 가능한 실험실 연구들에서 butoxyacetic acid의 배설은 2-butoxyethanol 증기의 전신 노출뿐만 아니라 2-butoxyethanol 용액에 의한 피부 노출도 중요하다고 하였다. 연구들 중 두 편은 피부에만 노출된 연구^(2,7)이고 세 번째 피부 연구⁽¹⁰⁾는 짧은 시간 흡입 노출이 있었다. 그러므로 이 연구들은 TLV-TWA에 기반한 생물학적 노출지수에 대한 타당성을 입증하기에는 직접적인 영향은 없다. 나머지 4편의 연구는 흡입 노출에 대한 것이다. 이 연구들 중 한 편은 발표되지 않았고⁽¹¹⁾ 참고 문헌에서만 인용되었다.⁽³⁾ 이 연구는 세 명의 지원자를 대상으로 4시간 노출로 수행하였다. 나머지 세 편은 연구^(9,20,23)는 2시간 노출이었으므로 20ppm에서 8시간 노출 후 butoxyacetic acid의 예상 배설량과 직접적인 관련이 없었다.



연구자들은
butoxyacetic acid에
대한 생물학적
모니터링을 할 때
에탄올 섭취량을
모니터링 하는
것이 중요하다고
강조하면서
에탄올을 섭취한
자원 봉사자들은
반감기가 길어지고
소변으로 배설되는
양이 줄었다고
보고하였다.

앞에서 언급한 자료들을 TLV-TWA 수준에서 8시간 동안의 노출로 추정하기 위하여 여러 가정을 적용하였다. 첫 번째 가정은 'free form-butoxyacetic acid 농도에 2.5를 곱하여 가수분해된 butoxyacetic acid 농도로 추정할 수 있다'이다. 수학적 독성 동력학을 근거⁽³⁸⁾로 인간의 butoxyacetic acid 배설은 아래의 가정을 적용하였다. 1) 선형 1차 속도론, 2) 하나의 구획 동력학, 3) 흡입으로만 노출, 4) 총 노출의 57%가 흡수, 5) 반감기는 5.7시간. 이러한 가정에 근거하여, 2시간 동안의 노출은 2.9배를 하여 8시간 노출로 추정하였으며 4시간의 노출은 1.6배로 8시간으로 외삽할 수 있었다. 10ppm 노출을 20ppm 노출을 추정하려면 2를 곱하고, 50ppm 노출을 20ppm 노출로 추정하려면 2.5로 나누었다. 작업 부하에 대한 조정은 적용하지 않았다.

Johanson 등⁽⁹⁾은 작업 부하 50 watts에서 20ppm에 2시간 노출된 후 소변 중 butoxyacetic acid 농도 108 mg/L를 보고하였다. 2.9배를 곱하여 2시간 노출을 8시간 노출로 적용하면 313 mg butoxyacetic acid/L 값을 추정할 수 있다. 이것은 50 watts의 작업부하인 경우다.

Van Vlem⁽¹¹⁾은 2-butoxyethanol에 휴식 시 21ppm과 10.5ppm 그리고 작업부하 30watts로 10.5ppm의 농도로 4시간 노출시킨 경우 각각의 free butoxyacetic acid의 배설 농도가 48, 34 그리고 38 mg/g creatinine



이고 가수분해를 가정하면 각각 120, 85 그리고 95 mg butoxyacetic acid/g creatinine이라고 보고하였다. 4시간 노출을 8시간의 노출로 전환하기 위하여 1.6배를 적용하면 20ppm 노출에 대한 배설은 각각 192, 272, 304 mg butoxyacetic acid/g creatinine이라고 하였다. 30 watts의 작업부하인 경우는 304 mg butoxyacetic acid/g creatinine이다.

Jones과 Cocker⁽²⁰⁾는 휴식 시 50ppm 농도로 2시간 동안 노출되는 경우 free butoxyacetic acid 농도는 70 mg/g creatinine이고 가수분해한 경우의 농도는 164 mg/g creatinine이었다. 2시간 노출의 배설 농도 값에 2.9를 곱하여 8시간 노출로 전환하고 노출농도 50ppm을 TLV=TWA 20ppm으로 추정하기 위해 2.5로 나누면 가수분해한 경우의 농도는 190 mg/g creatinine으로 산출되었다.

Dornow 등⁽²³⁾은 10명의 남성에게 휴식 시 2-butoxyethanol 20ppm에 2시간 노출시킨 후 소변 중 71 mg free butoxyacetic acid/g creatinine(178 mg 총 butoxyacetic acid/g creatinine에 해당)의 농도를 보고하였다. 2시간 노출을 8시간 노출로 전환하기 위하여 2.9배를 적용하면 516 mg butoxyacetic acid/g creatinine에 해당한다. 이 값은 다른 자원 봉사자 연구에서 계산된 것보다 훨씬 높은 수준이었다. Dornow와 동료들은 다른 조사자들에 의해 보고된 지연된 피크와 달리 2시간 노출 기간 동안 최고 농도의 배설을 보고하였다. 이 연구자들은 butoxyacetic acid에 대한 생물학적

모니터링을 할 때 에탄올 섭취량을 모니터링하는 것이 중요하다고 강조하면서 에탄올을 섭취한 자원 봉사자들은 반감기가 길어지고 소변으로 배설되는 양이 줄었다고 보고하였다. 이 연구의 자료는 생물학적 노출지수를 결정하는 과정에서 고려하지 않았다.

모든 연구에서 특히 피부 노출을 평가하기 위해 전체 노출경로를 감안하는 생물학적 모니터링의 필요성을 제안하였다. 🍷



참고문헌

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.: 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).
10. Jakasa I; Mohammadi N; Kruse J; Kezic S: Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 77(2):79-84 (2004).
11. Van Vlem E: Biological monitoring parameters for exposure to 2-butoxyethanol. Unpublished thesis (in Flemish); 1987, cited by NIOSH in reference 3.
12. Dugard PH; Walker M; Mawdsley SJ; Scott RC: Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 57:193-97 (1984).
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).
23. Dornow R; Knecht U; Matulla Ch; Weitowitz H-J: Influence of ethanol on biomonitoring after standardized exposure to butoxyethanol. *Verh D Ges Arb Med* 30:273-77 (1990).
38. Viau C: Mathematical toxicokinetics performed to obtain the basis for butoxyacetic acid excretion in humans. On file at Headquarters, ACGIH, Cincinnati (2005).