

노출평가를 위한 BEI의 근거

BENZENE(6)

연세대학교 보건대학원 교수 / 김치년



CAS 번호 : 71-43-2

동의어: Benzol; Phenyl hydride

분자식(Molecular formula): C₆H₆

BEI 권고

| 분석대상물질 | 시료채취 | BEI | Notation |
|--------------------------------|---------|---------------------|----------|
| 소변 중 S-Phenylmercapturic acid | 작업 종료 후 | 25 µg/g creatinine | B |
| 소변 중 t,t-Muconic acid in urine | 작업 종료 후 | 500 µg/g creatinine | B |

소변 중 t,t-MUCONIC ACID(t,t-MA)

소변 중 t,t-MA 분석결과에 영향을 미치는 요인들

분석방법 및 시료채취

화학분석의 결과는 분석절차의 영향이 크기 때문에 분석방법의 선택은 중요하다. t,t-MA에 대한 가장 최근에 보고된 방법이 사용되어야 한다. 소변 시료는 분석절차의 초기과정에 이온교환 컬럼으로부터 95% 이상의 회수율을 확보하기 위하여 소변을 알킬화시켜야 한다.

벤젠의 체내 제거 관련 kinetics에 의해 소변시료의 채취시기를 선정하는 것은 특히 노출의 정량평가에 중요한 요인이다. 소변시료는 작업 종료 후 한 시간 이내에 채취되어야 하고 작업시작 초기의 노출평가를 위해서는 작업 중간 휴식 때 받아야 한다. t,t-MA는 작업장에 존재할 가능성이 없기 때문에 소변 채취 시 필수적으로 특별한 주의가 필요하지는 않다.

노출

다음 인자들은 t,t-MA의 생물학적 농도에 영향을 줄 수 있다 : 피부노출, toxicokinetics의 개인차이, 흡연, 임신, 그리고 소르비톨의 흡수이다.¹¹⁾

Inoue 등⁹⁾은 t,t-MA의 배설농도가 톨루엔의 동시노출에 의해 억제될 수 있다고 제안하였다. 벤젠이 체내에서 t,t-MA로 전환되는 능력은 유전적으로 결정되고 이는 개인에 따라 유의한 차이가 있다.¹⁴⁾ Gobba 등¹⁵⁾은 버스기사들을 대상으로 소변 중 벤젠(벤젠 노출의 평가지표)과 muconic acid의 농도를 비교하였다. 버스기사들의 평균 소변 t,t-MA 농도는 두 그룹으로 분류되었는데 t,t-MA 대사가 약한 군은 108 $\mu\text{g/g creatinine}$, 효율적으로 t,t-MA 대사가 이루어지는 군은 916 $\mu\text{g/g creatinine}$ 의 평균값으로 각각 평가되었다.

일반적으로 현장 연구자료는 S-PMA의 농도보다 요중 t,t-MA 농도가 더 큰 변동이 있었다. 그러나 Hotz¹⁶⁾의 벤젠에 노출된 410명 대상자들의 연구에서, 검출한계보다 높게 검출된 151명의 소변 중 t,t-MA 농도와 공기 중 벤젠 농도간의 상관계수는 0.58이었고, 소변 중 S-PMA와 공기중 벤젠과의 상관계수는 0.41이었다.

소변 중 S-PMA 평가의 타당성

현장연구

벤젠의 외부노출과 신장의 t,t-MA 배설간의 연관성은 수많은 현장 연구에서 평가되어왔다. 주요한 현장연구 자료는 <표 1>과 같다.

<표 1> 벤젠 노출평가를 위한 소변 중 t,t-muconic acid(t,t-MA)의 현장연구 자료

| 발표년도 | 참고문헌 | 근로자 수 및 성별 | 회귀방정식 ^a | 벤젠 0.5 ppm에 해당하는 t,t-MA 농도 ($\mu\text{g/g creat.}$) |
|------|------|--------------------------|---|---|
| 1989 | 9 | All: 365 ^b | $\text{MA (mg/g cr)} = 0.989 \text{ benzene (ppm)} + 4.429$ ($r = 0.8270$) | 4,900 |
| | | Male: 177 ^b | $\text{MA (mg/g cr)} = 1.223 \text{ benzene (ppm)} + 2.123$ ($r = 0.860$) | 2,700 |
| | | Female: 188 ^b | $\text{MA (mg/g cr)} = 0.939 \text{ benzene (ppm)} + 5.396$ ($r = 0.814$) | 5,900 |
| 1992 | 3 | 23 | $\log \text{MA (mg/L)} = 0.891 \log \text{benzene (ppm)} + 0.041$ | (610 $\mu\text{g/L}$) |
| 1993 | 6 | 19 | $\text{MA (mg/g cr)} = 0.8502 \text{ benzene (ppm)} + 0.02$ ($r = 0.88$) | 430 |
| 1994 | 5 | Male: 38 | $\log \text{MA (mg/g cr)} = 0.86 \log \text{benzene (ppm)} + 0.15$ ($r = 0.81$) | 800 |
| 1995 | 2 | 8 | $\text{Benzene (mg/m}^3\text{)} = 2.38 \text{ MA (mg/g cr)} - 0.900$ ($r = 0.959$) | 1,000 |

| | | | | |
|------|----|-----------------------|--|-----|
| 1995 | 1 | Male & Female: 145 | For air concentrations in limited range 0.01 to 0.5 ppm: log MA (mg/g cr) = 0.506 log benzene (ppm) - 0.213 (r = 0.56) | 430 |
| | | | For all air concentrations measured (up to 20 ppm): log MA (mg/g cr) = 0.429 log benzene (ppm) - 0.304 (r = 0.58) | 370 |
| 1996 | 7 | Male & Female: 171 | log MA (mg/g cr) = 0.549 log benzene(ppm)-0.18 (r = 0.614) | 450 |
| 1995 | 13 | 12 | log MA (mg/g cr) = 1.05 log benzene (ppm)+0.20 (r = 0.89) | 770 |
| 1996 | 17 | Male: 131 | log MA (μg/g cr) = 0.69 log benzene (ppb) + 0.09 (r = 0.53) | 760 |
| 1997 | 16 | Male: 410 | (r = 0.58C) | 390 |
| 1998 | 18 | 31 | log MA (μg/g cr) = 0.4815 log benzene (mg/ m ³)+2.2208 (r=0.46) | 208 |

^aMA = t,t-muconic acid; cr = creatinine.

^bIncludes non-exposed subjects. Values for women are heavily influenced by exposures>100 ppm.

^cBased on 151 workers who excreted t,t-muconic acid above the limit of detection.

1989년 Inoue 등⁹⁾은 직업적으로 벤젠에 노출된 64명의 남자와 88명의 여성, 그리고 213명의 비노출집단의 소변시료를 HPLC로 분석한 후 결과에 대해 보고하였다.

비노출집단의 소변시료는 대부분이 분석적 방법 검출한계 이하였다. 노출된 근로자들의 요중 크레아틴 농도나 요비중 보정 농도의 상관계수는 거의 차이가 없었다.

남자+여자: t,t-MA(mg/g cr)=0.989·공기 중 벤젠농도(ppm)+4.429……(r=0.827)

남자: t,t-MA(mg/g cr)=1.223·공기 중 벤젠농도(ppm)+2.123……(r=0.860)

여자: t,t-MA(mg/g cr)=0.939·공기 중 벤젠농도(ppm)+5.396……(r=0.814)

위에서 기술한 산출식을 근거로 공기 중 0.5 ppm에 상응하는 t,t-MA의 소변농도는 남자+여자가 4.9 mg/g creatinine이고 남자는 2.7 mg/g creatinine 그리고 여자는 5.9 mg/g creatinine이다. 앞에서 언급한 산출농도는 측정된 공기 중 벤젠 노출농도가 일반적으로 0.5 ppm보다 더 높기 때문에(200 ppm까지 검출) 유효하지 않을 수 있다. 남자와 여자 간의 t,t-MA 농도는 유의한 차이가 있다.

1992년 Ducos 등³⁾은 23명 근로자들의 소변시료 분석결과를 보고하였는데, 벤젠노출과 요중 t,t-MA의 농도간의 선형 상관관계를 증명하였고 요중 0.5 ppm의 TLV-TWA 값은 0.61 mg/L이었다. 공기 중 벤젠

측정결과는 16%만 1 ppm 미만이었다. 이후 발표된 문헌과는 달리 Ducos 등은 크레아틴 농도의 수정 후 상관관계 계수가 변하지 않았다고 하였다.³⁾ 1995년 Ducos와 Gaudin이 리부한 것은 다른 근로자들의 분석결과를 포함시켰다.¹²⁾

참고문헌

1. Ghittori, S.; Maestri, L.; Florentino, M.L.; Imbriani, M.: Evaluation of Occupational Exposure to Benzene by Urine Analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67:195-200 (1995).
2. Boogaard, P.J.; van Sittert, N.J.: Biological Monitoring of Exposure to Benzene: A Comparison Between SPhenylmercapturic Acid, trans,trans-Muonic acid, and Phenol. *Occup. Environ. Med.* 52:611-620 (1995).
3. Ducos, P.; Gaudin, R.; Bel, J.; et al.: Trans-trans-Muonic Acid, A Reliable Biological Indicator for the Detection of Individual Benzene Exposure Down to the ppm Level. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64:309-313 (1992).
4. Ong, C.N.; Lee, B.L.: Determination of Benzene and Its Metabolites: Application in Biological Monitoring of Environmental and Occupational Exposure to Benzene. *J. Chromatogr. B* 660:1-22 (1994).
5. Lauwerys, R.R.; Buchet, J.P.; Andrien, F.: Muonic Acid in Urine: A Reliable Indicator of Occupational Exposure to Benzene. *Am. J. Ind. Med.* 25:297-300 (1994).
6. Lee, B-L.; New, A-L.; Kok, P-W.; et al.: Urinary t,t- Muonic Acid Determined by Liquid Chromatography: Application in Biological Monitoring of Benzene Exposure. *Clin. Chem.* 39/9:1788-1792 (1993).
7. Ghittori, S.; Maestri, L.; Rolandi, L.; et al.: The Determination of trans,trans-Muonic Acid in Urine as an Indicator of Occupational Exposure to Benzene. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 11(3):187-191 (1996).
8. Bartczak, A.; Kline, S.A.; Yu, R.; et al.: Evaluation of Assays for the Identification and Quantitation of Muonic Acid, A Benzene Metabolite in Human Urine. *J. Toxicol. Environ. Health* 42:245-258 (1994).
9. Inoue, O.; Seiji, K.; Nakatsuka, H.; et al.: Urinary t,t-Muonic Acid as an Indicator of Exposure to Benzene. *Br. J. Ind. Med.* 46:122-127 (1989).
10. Coutrim, M.X.; Jager, A.V.; de Carvalho, L.R.; Tavares, M.F.: Capillary Electrophoresis Determination of Urinary Muonic Acid as a Biological Marker for Benzene in Cigarette Smoke. *J. Capillary Electrophor.* 4(1):39-45 (1997).
11. Melikian, A.A.; Prahalad, A.K.; Secker-Walker, R.H.: Comparison of the Levels of the Urinary Benzene Metabolite trans,trans-Muonic Acid in Smokers and Nonsmokers and the Effects of Pregnancy. *Cancer Epidemio. Biomark. Preven.* 3:239-244 (1994).
12. Ducos, P.; Gaudin, R.: Muonic Acid in Urine. In: *Advances in Occupational Medicine and Rehabilitation*, Vol. 1, No. 2, pp. 189-200. M. Imbriani, S. Ghittori, G. Pezzagno and E. Capodaglio, (Eds) Fondazione Salvatore Maugeri Edizioni, Pavia, Italy (1995).
13. Ong, C.N.; Kok, P.W.; Lee, B.L.; et al.: Evaluation of Biomarkers for Occupational Exposure to Benzene. *Occup. Environ. Med.* 52:528-533 (1995).
14. Johnson, E.S.; Lucier, G.: Perspective on Risk Assessment: Impact of Recent Reports on Benzene. *Am. J. Ind. Med.* 21:749-757 (1992).
15. Gobba, F.; Rovesti, S.; Borella, P.; et al.: Interindividual Variability of Metabolism of Benzene to trans,trans-Muonic Acid and its Implications in the Biological Monitoring of Occupational Exposure. *Sci. Total Environ.* 199:41-48 (1997).
16. Hotz, P.; Carboneille, P.; Haufroid, V.; et al.: Biological Monitoring of Vehicle Mechanics and Other Workers Exposed to Low Concentrations of Benzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70:29-40 (1997).
17. Ong, C.N.; Kok, P.W.; Ong, H.Y.; et al.: Biomarkers of Exposure to Low Concentrations of Benzene: A Field Assessment. *Occup. Environ. Med.* 53:328-333 (1996).
18. Javelaud, B.; Vian, L.; Molle, R.; et al.: Benzene Exposure in Car Mechanics and Road Tanker Drivers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71:277-283 (1998).