

2-BUTOXYETHANOL(3)



김치년

연세대학교
보건대학원 교수

CAS 번호 : 111-76-2

동의어 : Butyl Cellosolve; EGBE; Ethylene Glycol monoButyl Ether

분자식 : $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$

대사 경로 및 생화학적 반응

2-Butoxyethanol의 주요 대사 경로에 관여하는 효소는 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)와 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase, ALDH)이다. 주요 대사산물은 2-부톡시아세트산(butoxyacetic acid)이며, 이 물질은 혈액에서 관찰된 인체 건강 부작용의 기원성인자(etiological agent)이다.^(13,21)

다른 연구에 따르면 소변으로 배설되는 butoxyacetic acid의 전체 배설량의 약 65%가 N-butoxyacetyl-glutamine의 포함체 형태이지만 butoxyacetic acid의 포함체 형성율은 매우 다양하다.^(7,18,19,20) TLV-TWA 20ppm 미만의 2-butoxyethanol 농도에 노출되는 경우 포함체 형성(conjugation pathway)이 포화 상태가 되는지는 분명하지 않다. Rettenmeier 등⁽¹⁸⁾은 소변 중 butoxyacetic acid가 고농도(6 mmol)인 단일 시료에서 낮은 수준의 포함체 형성을 조사하였는데 이 수준은 포함체 형성이 초과된 것으로 추측하였다.

그러나 노출 수준에 대한 세부 내용은 보고하지 않았다. Jones와 Cocker는 4명의 자원 봉사자를 대상으로 챔버내에서 50ppm에 2시간 동안의 노출 연구에서 모든 지원자들이 상당한 수준의 포함체를 형성하였다고 보고하였다.

포함체 형성 정도는 지원자들 간에 다양하였고, 포함체 형성은 총용량과 상관 관계는 없었다고 보고하였다. 소변을 가수분해한 후 분석한 butoxyacetic acid의 농도는 유리(free) butoxyacetic acid(가수분해하지 않음)의 농도보다 훨씬 낮은 변이를 보였다. 이러한 현상은 산 가수분해 전처리가 글루타민 포함체 형성 경로의 개인적 변이를 감소시켰기 때문인 것으로 추측하였다.

흰쥐에서 2-butoxyethanol은 또한 CYP 2E1에 의해 혼합기능 산화효소(mixed function oxidase) 대사경로를 통해 이산화탄소와 에틸렌글리콜(ethylene glycol)로 전환된다. 미량 대사산물로 확인된 다른 화합물에는 에틸렌글리콜(ethylene glycol), 2-부톡시에탄올 글루쿠로니드(2-butoxyethanol glucuronide), 2-부톡시에탄올 설페이트(2-butoxyethanol sulfate), 그리고 대사되지 않은 소량의

2-butoxyethanol이 포함된다.^(1,4)

Sakai 등⁽¹⁹⁾은 7일 동안 2-butoxyethanol에 노출된 6명의 노동자를 연구하였는데 근무 주간에는 포함체 형성이 감소하였다고 보고하였다.

에탄올은 쥐의 2-butoxyethanol 대사에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Romer 등⁽²²⁾은 2-butoxyethanol과 에탄올을 흰쥐에 함께 투여한 결과 2-butoxyethanol의 대사가 단독 투여한 것보다 느려지는 것을 보고하였다. 특히 에탄올 농도가 3 mmol/L 이상인 경우 혈액 내 2-butoxyethanol 농도수준은 일정하게 유지되었다.

에탄올은 ADH 관련 효소에 친화력이 더 높아 2-butoxyethanol 대사를 경쟁적으로 억제한다. 흰쥐에서의 이러한 발견은 Dornow 등⁽²³⁾의 인간 대상의 실험 연구에서 20ppm의 2-butoxyethanol 증기와 에탄올을 동시 노출시킨 결과 혈액 내 butoxyacetic acid의 농도 상승이 지연되는 것을 확인하였다. 따라서 노출 중 또는 노출 직후의 에탄올 섭취는 에탄올 섭취가 없는 경우보다 소변에서 발견되는 butoxyacetic acid의 농도 수준을 감소시킨다.

독성학적 요약

2-Butoxyethanol에 대한 독성 자료의 요약은 이전 문헌들에 상세히 보고되어 있다.^(1,3,4,29) 2-Butoxyethanol과 관련된 주요 건강 영향은 적혈구에 대한 악영향이다. 서로 다른 노출경로(경구, 흡입, 피부)의 다양한 동물 실험 연구에 따르면 2-butoxyethanol은 적혈구 세포 용혈, 용혈성 빈혈, 적혈구 침투성 악화뿐만 아니라 적혈구 수 및 헤모글로빈 농도의 감소를 유발한다. Green 등⁽²⁵⁾은 생쥐의 위 앞쪽에 종양을 보고하였다. 설치류와 사람 사이에 위의 구조와 효소 분포의 차이로 생쥐에서 보이는 반응이 사람에서는 발생하지 않을 수 있다는 것을 시사한다.

다른 연구에 따르면 독성 영향을 미치는 것은 butoxyacetic acid라고 보고하였다.^(13,21) 흰쥐와 인간의 적혈구를 이용한 체외 연구에서 흰쥐의 적혈구가 인간 적혈구보다 butoxyacetic acid의 혈액 영향이 100배 더 민감하다는 것을 제시하였다.⁽²⁶⁾

2-Butoxyethanol 노출에 대한 인체 자료는 제한적이다. 2-Butoxyethanol 이 12% 이상 함유된 세척액(250~500 mL)을 고의적으로 섭취한 후에 발생한 급성 영향이 보고되었다.⁽²⁷⁾ 섭취 시 인체영향에는 대사성 산증, 헤모글로빈 노증, 적혈구 감소증 그리고 저혈압이 관찰되었다.⁽²⁸⁾ 구역질, 두통, 비강 및 눈 자극의 부작용은 100ppm 이상의 노출에서만 실험 지원자들에게서 관찰되었다.⁽²⁸⁾ 2-Butoxyethanol에 대한 현재의 TLV-TWA보다 낮은 공기 농도 수준에 노출된 노동자들에 대한 직업적 연구에서는 건강에 악영향을 미치는 사례 보고는 없었으며 심각한 생식 독성과 발달 장애도 없었다. 마찬가지로 발암성 또는 유전독성 영향을 준다는 증거는 없었다.

비직업적으로 가능한 노출

2-Butoxyethanol은 상업용 세정 용제를 포함한 다양한 소비재 제품에서 사용되어 비직업적으로 노출될 가능성이 높다.

TLV-TWA

2-Butoxyethanol의 현재 TLV-TWA는 20ppm이며 설정 근거는 2-butoxyethanol의 자극 효과를 방지하기 위한 것이다.🔊

Q

작업환경 중 대표적인 화학적 유해인자인 가스상 물질은 크게 가스(gas)와 증기(vapor)로 구분한다. 가스와 증기를 분류하는 기준 및 차이점을 설명하시오.



참고문헌

1. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Butoxyethanol, Criteria Document 7, ECETOC, Belgium (1994).
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).



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).
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).
13. Bartnik FG; Reddy AK; Kleack G; et al.: Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Fundam Appl Toxicol* 8:59–0 (1987).
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).
21. Ghanayem BI: Metabolic and cellular basis for 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem Pharmacol* 38:1670–684 (1989).
22. Romer KG; Balge F; Freundt KJ: Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug and Chemical Toxicology* 84:255–64 (1985).
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).
24. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: 2-Butoxyethanol TLV. In: 2003 Supplement to the Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th ed. ACGIH, Cincinnati, OH (2003).
25. Green T; Toghill A; Lee R; et al.: The development of forestomach tumours in the mouse following exposure to 2-butoxyethanol by inhalation: studies on the mode of action and relevance to humans. *Toxicology* 180:257–73 (2002).
26. Udden MM: In vitro sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. *Toxicol Sci* 69:258–64 (2002).
27. Rambourg-Schepens MO; Buffet M; Bertault R; et al.: Severe ethylene glycol butyl ether poisoning: Kinetics and metabolic pattern. *Human Toxicol* 7:187–89 (1988).
28. Carpenter CP; Pozzani UC; Weil CS; et al.: The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 14:114–31 (1956).
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).