한국산업위생학회지 제20권 제1호(2010년 3월)
J Korean Soc Occup Environ Hyg 2010;20(1):70~78

1,3-부타디엔 호흡기 노출의 생체지표 대사물질에 대한 연구

이진헌

공주대학교 환경교육과

A study on biomarker for biomonitoring of 1,3-butadiene inhalation exposure

Jin Heon Lee

Dept. of Environmental Education, Kongju National University

The purpose of this study is to investigate the appropriate metabolite as biomarker for the biomonitoring of 1,3-butadiene(BD) inhalation exposure. We measured the hemoglobin adducts which were extracted from the blood of the ICR mice inhalation exposure with 100ppm and 500ppm 1,3-butadiene for 2 weeks(5 hr/day × 5 days/week). Hemoglobin adducts were the (N-2-hydroxy-3 -butenyl) valine (HB Val) and (N-2,3,4-trihydroxy-butyl)valine (THB Val).

Body weights of the exposure groups were significantly lower from 11 exposure post-day in 100ppm BD inhalation mice and from 7 exposure post-day in 500ppm BD inhalation mice than in control. The levels of HB Val are 0.8～1.7pmol/mg globin for 100ppm BD inhalation exposure, and 2.1～4.4 pmol/mg globin for 500ppm BD inhalation exposure. The levels of THB Val are 15.0～22.0 pmol/mg globin in 100ppm BD inhalation exposure, and 34.8～45.7 pmol/mg globin for 500ppm BD inhalation exposure. So the levels of THB Val and HB Val are proportional relationship with BD exposure level. THB Val is 12.9～18.8 times higher level that HB Val in 100ppm BD exposure group and 10.4～16.6 times higher level than HB Val in 500ppm BD exposure group.

We concluded that THB Val is an appropriate metabolite as biomarker for the biomonitoring for BD inhalation exposure.

Key Words : 1,3-butadiene, biomarker, (N-2-hydroxy-3-butenyl)valine(HB Val), (N-2,3,4-trihydroxy-butyl)valine(THB Val)

Ⅰ. 서 론

1,3-부타디엔(이하 부타디엔)은 styrene/butadiene synthetic rubber(SBR), acrylonitrile/ butadiene/styrene thermoplastic(ABS), styrene/butadiene/styrene block copolymer(SBS) 등과 같은 폴리머 제품을 생산하는 석유화학공단에서 사용하기 때문에, 이러한 공정의 작업장에서 종사하는 근로자들이 부타디엔에 노출될 수 있다. 세계적으로 부타디엔에 대한 노출은 1930년

접수일 : 2009년 12월 14일, 채택일 : 2010년 3월 23일
† 교신저자 : 이진헌(충남 공주시 신관동 182, 공주대학교 사범대학 환경교육과 ,
Tel. 041-850-8814, E-mail; ejhl@kongju.ac.kr)

대부터 시작되었다(IARC, 1992). 우리나라에서는 1997년에 발표한 '여천공단 근로자 건강관리 및 작업환경실태조사'부터 부타디엔의 노출농도(기하평균, 0.0669ppm)가 보고되기 시작하여 매년 노출농도가 발표되었고(산업안전보건연구원, 1997), 2004년에는 울산 석유화학공단의 근로자들이 부타디엔이 0.322ppm(기하평균; 범위, ND-2.0415ppm) 수준으로 노출되고 있다고 보고하였으며(주귀돈 등, 2004), 2006~2009년 사이에 여천공단 근로자들 중에서 대상자의 약 8.1%가 부타디엔의 노출기준을 초과하고 있었다고 보고하였다(산업안전보건연구원, 2009). 또한 부타디엔은 석유화학공단의 주변지역의 대기와 토양을 오염시키기도 하고, 자동차가 중요한 오염원이 되기도 하며, 부타디엔이 함유된 제품이 연소하거나 담배연기에 함유하고 있기도 하다(EPA, 2002). 이와같이 부타디엔은 산업장에서 근로자들에게 노출되기도 하고, 부타디엔을 취급하는 산업장의 주변 주민들에게 노출될 수 있는 중요한 오염물질이다.

이러한 부타디엔은 B6C3F1마우스와 SD흰쥐 등과 같은 실험동물에 호흡기로 노출시키었을 경우에 암이 발생하였다고 보고하고 있다(Huff et al., 1985; Owen et al., 1987; Melnick et al., 1990; Osterman-Golkar et al., 1998). 특히, 부타디엔은 흰쥐보다는 마우스에서 발암성이 더 높은 것으로 알려져 있다. Osterman-Golkar 등(1998)은 부타디엔을 흰쥐에서 1,000~8,000ppm으로 노출되었을 경우에 종양이 발생하였지만, 마우스에게는 6.25~1,250ppm 노출되었을 경우에 종양이 발생하였다고 보고하였다.

부타디엔의 인체 발암성에 대한 역학조사는 미국 환경처(US EPA)에서 1985년에 최초로 보고하였다(US EPA, 1985). 부타디엔을 생산하거나 원료로 사용하는 작업장의 근로자들에 대한 코트연구에서 사망자가 통계적으로 유의하게 높았으며, 임파조직과 혈액세포에서 발생한 암이 사망원인으로 밝혀졌다(McMichael et al., 1976; Meinhardt et al., 1982). 이것을 바탕으로 부타디엔을 국제암연구소(IARC, The International Agency for Research on Cancer)에서는 1999년에 인체 발암가능물질(Group 2A)로 분류하였고(IARC, 1999), 미국 산업위생전문가협회(ACGIH)에서는 A2 발암물질로 분류하였으며(ACGIH, 2002), 미국 환경청(US EPA)에서는 호흡기 폭로에 대한 발암물질로 분류하였다(EPA, 2002). 또한 유럽연합에서는 인체발암가능성이 있는 물질(R45, "may cause cancer"), 우리나라에서도 A2물질로 분류하여 관리하고 있다(노동부 고시, 2008).

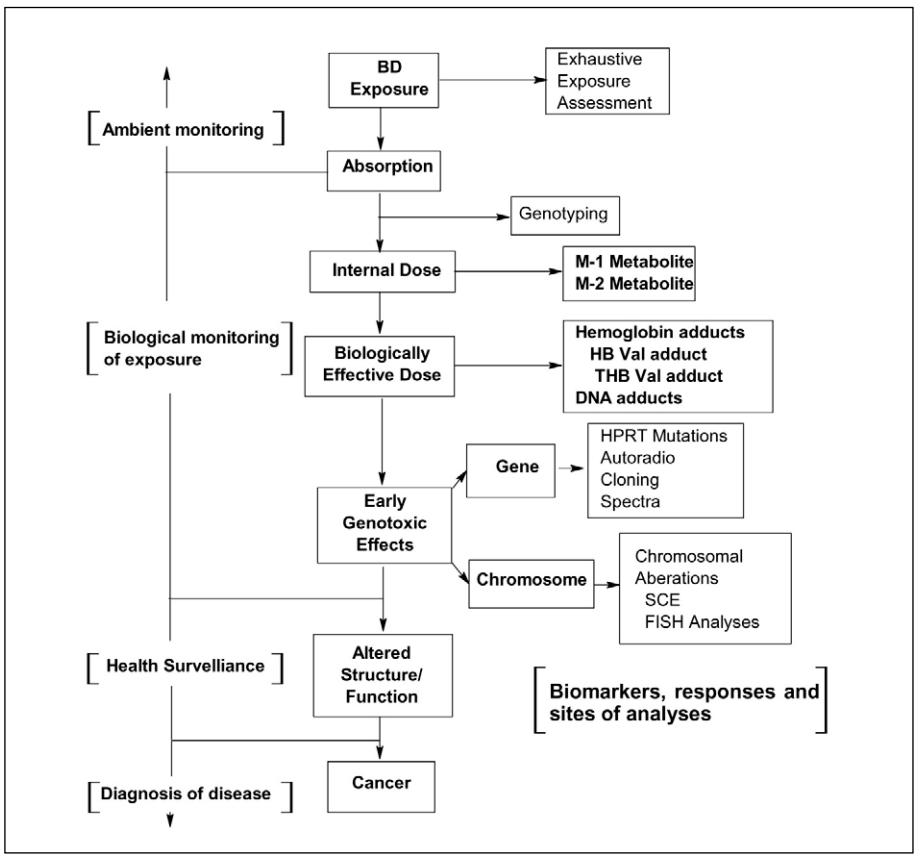

Figure 1. Biomarkers as surrogate measures of 1,3-butadiene exposure

(Albertini et al, 2001)

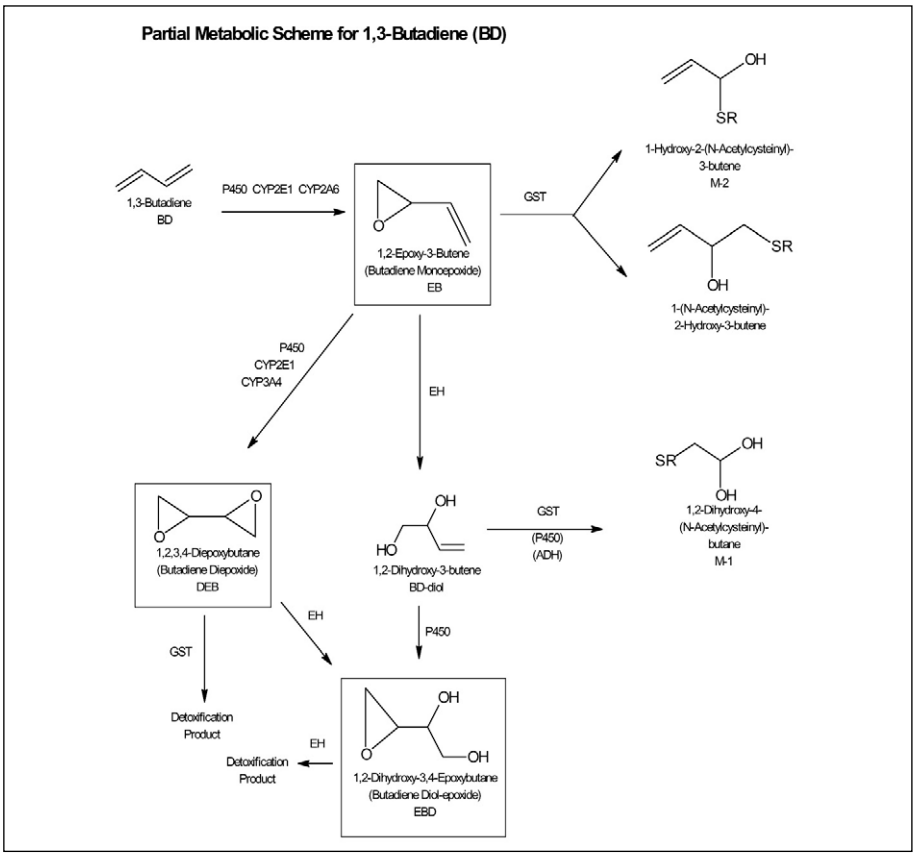

Figure 2. General scheme of the metabolism of 1,3-butadiene Abbreviations over arrows indicate enzymes that mediate the reactions. CYP2E1, CYP2P6, CYP3A4 are cytochrome P450-dependent monooxygenases. GST, EH and ADH are the detoxifying enzymes glutathione-S-transferase, epoxide hydrolase and alcohol dehydrogenase, respectively

오염물질의 노출에 대한 생체모니터링을 실시하는 목적은 근로자와 주민들이 현재 또는 과거에 대상 오염물질에 노출되었는지의 여부를 생체지표로 확인하고, 동시에 해당 오염물질의 노출을 줄일 수 있는 대책을 강구하여 생체지표의 수준이 낮아지는 것을 확인하는 것이다. 따라서 오염물질에 대한 생체모니터링은 3개 영역으로 구분할 수 있는데 (Bernard and Lauwerys, 1986; Lauwerys and Hoet, 1993), 첫째, 생체에서 노출물질이나 대사물질을 결정하는 것이고, 둘째는 노출물질에 의하여 독성작용이 나타나지 않는 내부용량을 알아내는 것이며, 셋째, 대상물질을 표적장기에서 정량적으로 측정하는 것이다.

부타디엔 노출의 생체지표(biomarker)는 Figure 1과 같이 대사물질(internal dose), 헤모글로빈 부가체(effective dose) 그리고 DNA 부가체(early genotoxic effects) 등으로 구분하여 사용할 수 있다.

부타디엔이 체내에 흡수되면 CYP2E1과 CYP2A6 등의 효소에 의하여 처음으로 대사되는데 이때 형성되는 대사물질이 1,2-epoxy-3-butene(EB)이다(Albertini et al., 2001). 이것은 친전자성 물질이기 때문에 글루타치온과 결합작용을 하여 무독화되어 뇨로 배설될 수 있는데, 이렇게 뇨로 배설되는 대사물질이 1-hydroxy-2-(N- acetylcysteinyl)-3-butene(M-2)과 1-(N-acetylcysteinyl)-2-hydroxy-3-butene이다. 부타디엔은 간장에서 epoxide hydrolase(EH)에 의하여 가수분해되어 1,2-dihydroxy-3-butene(BD-diol)를 형성하게 되고, 이 BD-diol이 글루타치온과 결합작용을 하여 뇨로 배설되며, 이렇게 뇨로 배설되는 대사물질이 1,2-dihyroxy-4-(N-acetylcysteinyl)-butane(M-1)이다. BD-diol이 CYP에 의하여 산화되면 1,2-dihydroxy-3,4-epoxybutane(epoxybutane diol, EBD)를 형성하게 된다. EB가 CYP에 의하여 산화되면 1,2,3,4-diepoxybutane(DEB)의 대사물질이 형성되는데, 이것이 EH에 의하여 가수분해되어 EBD가 될 수 있고, 글루타치온과 결합작용하여 뇨로 배설될 수도 있다(Henderson et al., 1993).

부타다엔의 대사물질을 뇨에서 측정하는 것은 매우 중요하다. 그러나 배설되는 농도가 매우 낮아서 측정하기 어렵고, 측정조건에 따라 농도변화가 크기 때문에 생체지표로 활용하는데 많은 어려움이 있다(Albertini et al, 2001). 또한 DNA 부가체는 32P-postlabeling에 의하여 효과적으로 정밀하게 측정할 수 있지만, 방사능물질(32P)을 사용해야 하는 한계점이

있다(Phillips and Arlt, 2007).

헤모글로빈 부가체는 이러한 단점을 보완할 수 있는 중요한 생체지표이다. 헤모글로빈 부가체의 농도는 뇨료 배설되기 이전에 체내에 존재하는 발암물질 대사체의 농도를 의미하며, 또한 사람의 적혈구 생존기간이 약 120일 정도이기 때문에 발암물질의 체내 축적노출을 나타내게 되고, 뇨로 배설된 농도보다 높은 농도로 존재하기 때문에 헤모글로빈 부가체를 생체지표로 활용하기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다(Van Putten, 1958; Lee and Shin, 2002; Lee and Shin, 2004).

부타디엔의 생체모니터링에 대한 생체지표가 아직 없는 상태에서 부타디엔의 생체모니터링의 생체지표로 헤모글로빈 부가체를 활용하기 위한 연구는 매우 중요하다. 본 연구에서는 부타디엔에 노출되었을 경우에 헤모글로빈을 형성하는 부가체들을 측정하여, 헤모글로빈 부가체를 형성하는 대사물질들 중에서 부타디엔의 생체모니터링에 적합한 생체지표물질을 확인하는 것이 연구목적이다.

Ⅱ. 연구방법

1) 실험재료

부타디엔은 시그마제품(St. Louis, MO, USA, puriy≥99.5%)을 사용하였고, 분석용 hydroxide, potassium bishydrogen phosphate, sodium sulfate, acetyl chloride, acetic ethanol, acetone ethyl acetate 등과 같은 용매는 머크제품(Darmstadt, Germany)을 사용하였다. 그 외에 사용된 각종 화학약품들은 시그마와 머크 제품의 순도와 비슷한 수준으로 사용하였다.

2) 동물실험 및 시료채취

실험에 사용한 동물은 ICR계 암컷 마우스이었다. 체중이 약 20g인 마우스를 대한바이오링크(Chongju, South Korea)에서 45마리를 공급받아 실험실에서 약 1주일 동안 적응시켰다. 동물실험 설계는 Table 1과 같이 하였다. 3개의 그룹, 대조군, 100ppm노출군, 500ppm 노출군으로 나누고, 각 군당 15마리의 마우스를 무작위로 추출하여 배치하였다.

실험동물에게 1,3-부타디엔을 호흡기를 통하여 1주일에 5일씩 2주 동안 노출시켰다. 부타디엔을 호흡기로 노출시키기 위하여 액화된 부타디엔과 공기를 혼합할 수 있는 희석장치를 사용하였다. 용기에서 흘러나오는 부타디엔의 용량을 압력조절기로 유량을 조절하고, 공기용량도 압력조절기로 유량을 조절하여 100ppm과 500ppm의 부타디엔 기체를 만든 후에 각 챔버의 실험동물에게 노출시켰다. 부타디엔과 공기의 유량은 폭로시마다 bubble meter로 측정하여 유량조절계의 유량을 점검하면서, 노출 챔버에 공기를 5±2 L/min정도 유지하여 챔버의 공기가 시간당 5~7회 정도 교환되도록 하였다.

혈액은 헤파린으로 처리한 주사기를 사용하여 에테르로 마취시킨 마우스의 심장에서 일주일 간격으로 총 3회 채취하였다. 각 실험군마다 5마리에서 혈액을 채취하였는데, 채취된 혈액은 곧바로 원심분리(1,000×g, 10분)에 의하여 적혈구를 분리한 후 -75℃에서 분석하기 전까지 보관하였다.

3) GC/MS의 분석조건

물질의 측정을 위하여 사용한 분석기기는 6890/5973 GC/MS(Agilent Techologies; Palo Alto, CA, USA)이었고, 검출기는 Agilent 6890 Gas Chromatography(GC)에 direct interface로 연결된 5973 MSD를 사용하였다. 모든 시료는 HP 7673A auto-sampler를 사용하여 GC에 주입하였으며 data system으로는 HP GG1701AA MSD Chemstation을 이용하였다. GC/MS의 분석 조건들은 Table 2와 같다.

4) GC/MS에 의한 헤모글로빈 부가체의 정량적 측정

헤모글로빈에 결합되어 있는 부가체를 분석하기 위하여 우선 적혈구를 추출하였다. 적혈구는 원심분리기(1,000×g, 10분)를 이용하여 혈장에서 분리하고, saline을 사용하여 2회 이상 세척하였다. 각각의 적혈구와 동일한 부피의 증류수를 첨가하여 적혈구 세포가 용혈되어 글로빈이 흘러나오게 하였다(Mowrer et al., 1986).

약 50g의 글로빈을 1ml formamide에 용해시키고, 0.1M NaOH로 가수분해하여 헤모글로빈 부가체를 형성하고 있는 부타디엔의 대사물질을 분리하였다. 대사물질을 GC/MS로 쉽게 분석될 수 있도록 MSTA로 유도체화하였다. 10 ul MSTA를 시료에 첨가한 후에, 상온에서 하루 동안 보관하고,

Table 1. Experimental design with ICR female mice for inhalation exposure

Group	Exposure of 1,3-butadiene		Number of mouse	Sampling of blood		
	level	time		0 week	1st week	2nd week
Control	0.0ppm	0	15	5	5	5
Experiment 1	100ppm	5hr/day	15	5	5	5
Experiment 2	500ppm	5hr/day	15	5	5	5
Total			45	15	15	15

Table 2. GC-MS conditions for the analysis of hemoglobin adduct formed by 1,3-butadiene inhalation exposure

Parameter	Conditions
Column	HP-5MS(Cross-linked 5% phenylmethylsilicon, 30m×0.25mmI.D.×0.25㎛ F.T)
Carrier	He at 1.0mL/min
Oven Temp	10℃/min
	100℃ (1 min) → 280℃ post run 300℃(3min)
Injector type	pulse splitless mode
Injector Temp	280℃
Transfer line	280℃

다시 45℃에서 1.5시간 보관하면 유도체화 되었다. 2ml의 증류수를 첨가한 수에, MSTA가 유도체화된 물질을 3ml의 에틸에테르로 3회 정도 추출하였다. 에테르로 추출된 물질을 건조시킨 후에 2ml 톨루엔에 용해시키고, 0.1ml로 세척한 후에, 추출물질을 GC/MS로 측정하였다(Osterman-Golkar et al., 1996).

Ⅲ. 연구결과

1) 부타디엔에 호흡기 노출된 마우스의 체중변화

2주일 동안(5hr/day, 5days/week) 부타디엔에 호흡기로 폭로된 마우스의 체중변화는 실험군에서 유의한 차이로 감소하였다. 노출군의 마우스의 체중은 부타디엔에 노출되면서 감소되기 시작하였는데, 100ppm 노출군의 경우는 노출 후 11일부터 대조군에 비하여 체중이 유의한 감소가 나타났고, 500ppm 노출군의 경우는 노출 후 7일부터 대조군에 비하여 체중이 유의한 감소가 나타나기 시작하였다.

2) 부타디엔-헤모글로빈 부가체 확인

Figure 3은 N-(2-hydroxy-3-butenyl) Valine(HBVal adduct)의 fragment들이 m/z 15, m/z 43, m/z 117. m/z 129에서 나타난 spectra를 보여주고 있고, Figure 4는 N-(2,3,4-trihydroxybutyl) valine(THBVal adduct)의 fragment들이 m/z 15, m/z 43, m/z 117. m/z 307에서 나타난 spectra를 보여주고 있다.

3) 부타디엔-헤모글로빈 부가체의 농도

N-(2-hydroxy-3-butenyl)Valine(HB Val)의 농도는 100ppm 부타디엔에 호흡기로 노출되었을 경우에 1, 2주째에서 각각 0.8과 1.7 pmol/mg globin으로 나타났는데, 500ppm으로 노출되었을 때는 1, 2주째에 각각 2.1과 4.4 pmol/mg globin으로 나타났다. N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine(THB Val)의 농도는 100ppm 부타디엔에 호흡기로 노출되었을 때에 1, 2주째에 각각 15.0과 22.0 pmol/mg globin으로 나타났는데, 500ppm으로 노출되었을 경우에는 1, 2주째에 각각 34.8과 45.7 pmol/mg globin으로 나타났다.

Table 3. Changes of body weight in ICR female mice inhalation exposure with 1,3-butadiene(5 hr/day, 5 days/week) Mean±S.D, g

Exposure post-days	Control	Inhalation exposure groups		F-value	p-value
		100ppm BD	500ppm BD		
0	26.35±1.4661	26.32±1.7135	26.22±2.1371	2.688	0.120
2	26.92±1.3058	25.92±1.6246	25.30±1.6193	2.753	0.108
4	27.23±2.1240	25.49±1.8317	25.21±2.1781	3.417	0.058
7	27.71±1.7860	25.27±1.1870	25.02±2.2521*	4.820	0.019
9	27.83±1.7247	25.10±1.4811	24.73±2.3838*	4.949	0.017
11	28.16±2.2483	24.90±1.2974*	24.51±2.3552*	7.212	0.009
14	28.35±3.2005	24.16±1.8215*	24.32±1.2988*	7.392	0.005

*; $p<0.05$, Significantly different from control

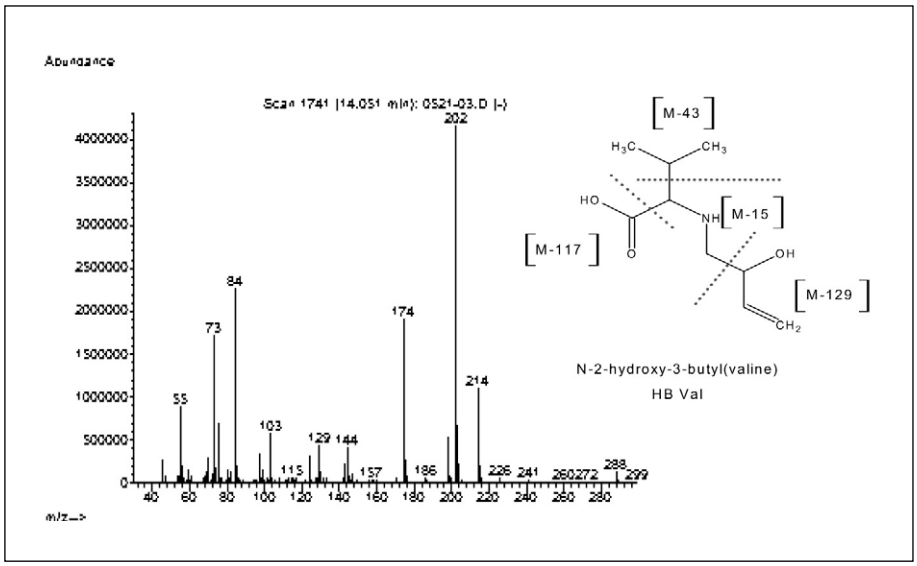

Figure 3. Spectra of N-2-hydroxy-3-butyl(Valine) by using GC/MS

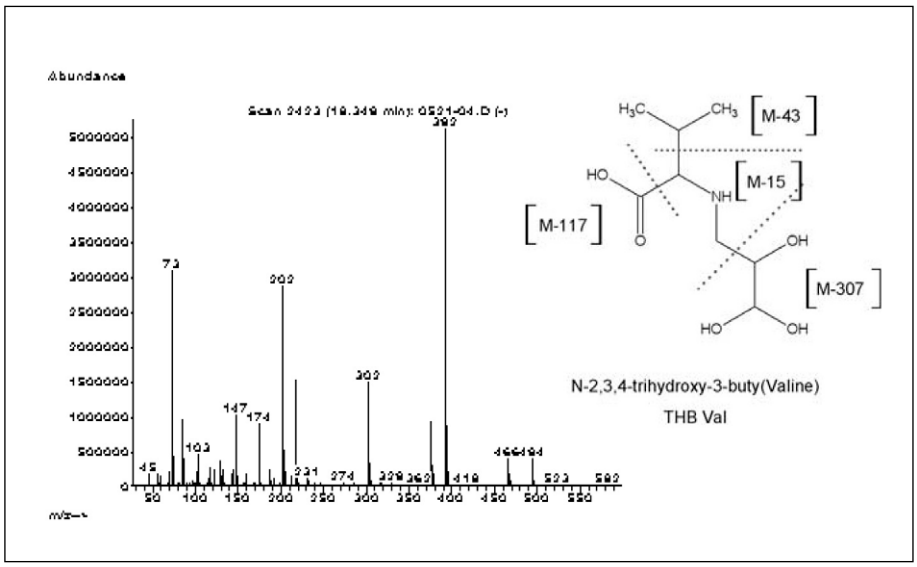

Figure 4. Spectra of N-2,3,4-trihydroxy-3-butyl(Valine) by using GC/MS

Table 4. The levels of N-(2-hydroxy-3-butenyl)valine(HB Val) and N-(2,3,4 -trihydroxybutyl)valine(THB Val) extracted from hemoglobin of ICR female mice inhalation exposure with 1,3-butadiene(5 hr/day, 5 days/week)

Unit : pmol/mg globin

	Inhalation exposure	1st week	2nd week
HB Val adduct	100ppm	0.8±0.6	1.7±0.3
	500ppm	2.1±0.9	4.4±1.5
THB Val adduct	100ppm	15.0±1.3	22.0±3.1
	500ppm	34.8±2.4	45.7±4.3

따라서, THB Val농도가 HB Val농도에 비하여 100ppm부타디엔 노출군에서는 12.9～18.8배 높게 나타났고, 500ppm부타디엔 노출군에서는 10.4～16.6배 높게 나타났다.

Ⅳ. 고 찰

적혈구의 생존기간은 마우스에서 약 43일, 흰쥐에서 약 63일, 사람에게서 약 120일 정도이기 때문에(Van Putten, 1958), 이 기간 동안에 오염물질에 노출되면 적혈구에 축적되어 있다고 볼 수 있어서, 오염물질의 대사체에 의하여 형성된 헤모글로빈 부가체는 노출평가를 분자역학적 측면에서 확인할 때에 유용한 생체지표로 활용하고 있다(Lee and Shin, 2002; Lee and Shin, 2004).

부타디엔이 체내로 들어오게 되면, 부타디엔이 1,2-epoxy-3-butene의 대사물질을 형성하게 되고, 이 대사물질이 헤모글로빈의 N-terminal valine과 반응하여 N-(2-hydroxy-3-butenyl)valine(HB Val)과 N-(2,3,4-trihydroxybutyl) valine(THB Val)과 결합하여 헤모글로빈 부가체를 형성하게 된다(Swenberg, et al, 2001).

Boogaard 등(2001)은 약 0.35ppm 수준의 부타디엔에 계속 노출된 집단에 대하여 헤모글로빈 부가체를 형성하는 HB Val 농도를 생체지표로 활용하여 생체모니터링하는 것이 매우 좋다고 하였고, 실제로 1.1 mg/㎥수준의 부타디엔에 노출된 근로자의 헤모글로빈 부가체에서 HB Val농도를 측정한 결과가 약 0.2 pmol/g globin로 나타났다고 보고하였다. Albrecht et al.(1993)은 500ppm 부타디엔에 6hr/day, 5day/week로 노출시킨 마우스에서 HB Val 농도가 17 nmol/g globin로 나타났고, 흰쥐에서는 3.5 nmol/g globin로 나타났다고 보고하였다. 본 연구에서도 100ppm부타디엔에 노출되었을 경우에 HB Val농도가 0.8～1.7 pmol/mg globin로 나타나고, 500ppm부타디엔에 노출된 실험군에서는 2.1~4.4 pmol/mg globin로 나타나서, 기존 연구결과에서와 같이 부타디엔 노출수준에 낮아짐에 따라 부가체의 농도도 감소하는 특징을 보여주고 있다.

한편, 부타디엔에 노출되었을 경우에 헤모글로빈 부가체를 형성하는 THB Val농도에 대하여, Albertini et al.(2001)은 모노머 공정과 폴리머화 공정에서 일하면서 부타디엔에 노출된 근로자의 헤모글로빈에서 THB Val adduct가 178.73～716.7 pmol/g globin으로 나타났다고 보고하였고, Lee & Shin(2004)은 500ppm과 1,000ppm의 부타디엔에 노출된 마우스에서 THB Val adduct가 32.0～55.0 pmol/mg globin과 67.8～83.5 pmol/mg globin으로 나타났다고 보고하였다. 본 연구에서도 THB Val농도가 100ppm부타디엔에 노출되었을 경우에 15.0～22.0 pmol/mg globin으로 나타났고, 500ppm부타디엔에 노출된 실험군에서는 34.8～45.7 pmol/mg globin로 나타나서, 기존 연구결과와 같이 노출수준에 비례하여 THB Val농도가 감소하는 특징을 보여주고 있다.

더욱이 동일한 농도에 노출되었을 경우에 HB Val농도에 비하여 THB Val의 농도가 매우 높은 특징을 보여주고 있다. 본 연구에서 100ppm부타디엔에 노출되었을 경우에 HB Val에 비하여 THB Val로 인하여 헤모글로빈 부가체가 12.9～18.8배 더 많이 형성되었고, 500ppm 부타디엔에 노출되었을 경우에도 THB Val로 형성된 헤모글로빈 부가체가 10.4～16.6배 더 많이 나타났다. 이것은 Lee & Shin(2004)의 연구에서 500ppm 부타디엔에 노출된 마우스에서 헤모글로빈 부가체에서 THB Val농도가 HB Val 농도보다 17.8배 높게 나타났다고 보고한 결과와 비슷하다. 더욱이 Swenberg et al(2001)은 높은 농도(1,000～1,250ppm)의 부타디엔에 노출시키었을 경우에 HB Val농도보다 THB Val 농도가 5.7배 높게 나타났지만, 낮은 농도(62.5 ppm)의 부타디엔에 노출되었을 경우에는 HB Val 농도보다 THB Val 농도가 39배 더 높게 나타났다는 결과를 보고하였다. 이것은 부타디엔이 3,4-epoxy-1,2-butanediol (epoxybutanediol)로 대사된 이후에 헤모글로빈의 N-terminal valine과 결합하여 THB Val adduct를 형성하기도 하고, 또한 diepoxybutane으로 대사된 물질이 헤모글로빈과 직접 결합하여 THB Val adduct를 형성하기 때문인 것으로 설명할 수 있다.(Perez et al., 1997)

이와같이 부타디엔에 노출되었을 경우에 헤모글로빈 부가체를 형성하는 THB Val은 부타디엔 노출이 감소함에 따라 비례하여 농도가 감소하고, 동일한 노출수준에서도 HB Val보다 높은 농도로 존재하며, 또한 부타디엔이 낮은 농도로 노출되었을 경우에 HB Val보다 THB Val이 더 높은 수준으로 헤모글로빈 부가체를 형성하고 있기 때문에, 부타디엔의 노출를 생체모니터링하는 생체지표로 활용하는데 적합한 생체지표물질은 THB Val라고 생각된다.

Ⅴ. 결 론

본 연구에서는 부타디엔에 노출되었을 경우에 생체모니터링을 수행하는데 적합한 생체지표물질을 헤모글로빈 부가체에서 확인하기 위하여, ICR계 마우스에게 100ppm과 500ppm의 부타디엔을 2주 동안(5hr/day, 5day/week) 호흡기로 노출시킨 이후에 혈액을 채취하여 헤모글로빈 부가체를 측정하였다.

마우스의 체중변화는 100ppm부타디엔에 노출되었을 경우에는 11일부터, 500ppm에 노출되었을 경우에는 7일 부터 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다. 헤모글로빈에 형성된 HB Val adduct의 농도는 100ppm부타디엔 노출군에서는 0.8～

1.7 pmol/mg globin으로 나타났고, 500ppm 부타디엔 노출군에서는 2.1～4.4 pmol/mg globin으로 나타났다. 한편 THB Val adduct의 농도는 100ppm부타디엔 노출군에서는 15.0～22.0 pmol/mg globin으로 나타났고, 500ppm 부타디엔 노출군에서는 34.8～45.7 pmol/mg globin로 나타났다.

이와같이 부타디엔의 노출에 의하여 헤모글로빈 부가체가 형성되는 THB Val농도와 HB Val 농도는 모두 부타디엔의 노출수준의 비례하여 감소에 비례하여 감소하였다. 그러나 동일한 부타디엔의 노출에 대하여 헤모글로빈 부가체를 형성한 THB Val은 HB Val에 비하여 100ppm 부타디엔 노출군에서 12.9～18.8배 높게 나타났고, 500ppm 부타디엔 노출군에서 10.4～16.6배 높게 나타났다.

따라서 부타디엔 노출의 생체모니터링을 위하여 생체지표로 활용하는데 적합한 지표물질은 헤모글로빈 부가체를 형성하는 N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine(THB Val)임을 확인하였다.

REFERENCES

노동부, 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준, 노동부고시 제2008-26호, 2008; 19

주귀돈, 정동극, 이종성, 최성봉, 신재훈, 최명옥, 석유화학제조 공정에서 발생하는 유해화학물질 노출실태파악-벤젠 및 1.3-부타디엔 중심으로-, 한국산업안전보건공단/산업안전보건연구원, 2004; 1-50

산업안전보건연구원, 여천공단 근로자 건강관리 및 작업환경 실태조사, 한국산업안전보건공단/산업안전보건연구원, 1997; 1-254

산업안전보건연구원, 여천공단 근로자 건강관리 및 작업환경 실태조사, 한국산업안전보건공단/산업안전보건연구원, 2009; 1-300

ACGIH. Threshold limit values and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, USA, 2002; 1-184

Albrecht OE, Filser JE. and Neumann HG. Biological monitoring of 1,3-butadiene: species differences in hemoglobin binding in rats and mouse, in : Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K(eds.) ; Butadiene and styrene: Assessment of health hazards, IARC Scientific Publications, Lyon, 1993; 135-142

Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM, Lynch J, Wright M, Nicklas JA, Boogaard PB, Henderson RF, Swenberg JA, Tates AD. and Ward Jr, JB. Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene, Chemico-Biological Interactions, 2001;135-136, 429-453

Bernard A. and Lauwerys R. Present status and trends in biological monitoring of exposure to industrial chemicals, J. Occup. Med. 1986;28:559

Boogaard PJ, Van Sittert NJ and Megens HJ. Urinart metabolites and Hemoglobin adducts as biomarkers of exposure to 1,3-butadiene: a basis for 1,3-butadiene cancer risk assessment, Chemico-Biological Interactions 2001; 135-136, 695-701

Henderson RF, Bechtold WE, Sabourin PJ, Maples KR. and Dahl AR. Species differences in the metabolism of 1,3-butadiene in vivo. In 1,3- butadiene, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1999;71:109

Huff JE, Melnick RL, Solleveld HA, Haseman JK, Powers M and Miller RA. Multiple organ carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice after 60 weeks of inhalation exposure, Science(Washington, D.C.), 1985; 548-549

IARC, 1,3-butadiene, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1999; 71:109-130

IARC, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1992; 54:237-310

Lauwerys RR. and Hoet P. Industrial chemical exposure?Guidelines for biological monitoring, Lewis Publishers(2nd Eds), 1993; 1-13

Lee J.H. and Shin H.S. ; Determination of hemoglobin adducts formed in rats exposed orally with 3,3'-dichlorobenzidine by GC/MS-SIM, Toxicology and Industrial Health, 2002;18:191-199

Lee J.H. and Shin H.S. Measurement of hemoglobin adducts in female mice inhaled with 1,3-butadiene by using GC/MS. Kor. J. Env. Hlth. 2004: 30(4):301-307

McMichael AJ, Spirtas R, Gamble JF. Mortality among rubber workers: relationship to specific jobs, J Occup Med 1976; 18:178-185

Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS. Environmental epidemiologic investigations of the styrene-butdiene rubber industry : mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies, Scand J Work Environ Health 1982; 8:250-259

Melnick RL, Huff J, Chou J. and Miller RA. Carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice at low exposure concentrations, Cancer Res. 1990; 50:6592-6599

Mowrer JM. T?rnqvist S. Jensen and Ehrenberg L. Edman degradation applied to hemoglobin for monitoring occupational exposure to alkylating agents, Toxicol. Environ. Chem.

1986;11:215-231

Osterman-Golkar M, Moss O, James A, Bryant MS, Turner M. and Bond JA. Epoxybutene-hemoglobin adducts in rat and mice: dose response for formation and persistence during and following long-term low-level exposure to butadiene, Toxicology and Applied Pharmacology, 1998; 150:166-173

Owen PE, Glaister JR, Gaunt IF. and Pullinger DH. Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. III. Two years toxicity/carcinogenicity study in rats, Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1987; 48: 407-413

Phillips DH and Arlt VM. The 32P-postlabeling assey for DNA adducts, Nature Protocols-Electronic Edition, 2007; 2(11):2772-2781

Swenberg JA, Koc H, Upton PB, Georguieva N, Ranasinghe A, Walker VE. and Henderson R. Using DNA and hemoglobin adducts to improve the risk assessment of butadiene, Chemico-Biological Interactions, 2001; 135-136, 387-403

US Environmental Protection Agency. Health risk assessment of 1,3-butadiene. EPA/600/P-98/001F. National Office for Environmental Assessment-Washington Office, Office of Research and Development, US EPA, Washington, DC, USA, 2002; 1-105

US Environmental Protection Agency. Mutagenicity and carcinogenicity assessment of 1,3-butadiene. Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington DC, EPA/600/8-85/004F, 1985; 1-200