

[쿠마린]		
물리·화학적 특성 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾		
<p>쿠마린은 바닐라 향과 유사한 달콤한 냄새와 쓴맛이 있는 무색의 결정성 고체다. 포식자에 대한 화학적 방어 역할을 할 수 있는 많은 식물에서 발견된다. 비타민 K 합성을 억제함으로써 관련 화합물이 혈전 형성, 심부 정맥 혈전증 및 폐색전증을 억제하는 처방 약인 와파린(항응고제)으로 사용된다. 그 외에도 항응고제 효과를 이용하여 쥐약으로 사용되거나 레이저 염료, 향수 및 방향제로 사용된다.</p>		
물질명	국문 : 쿠마린 영문 : Coumarin (1,2-benzopyrone)	
관리정보	CAS 번호 : 91-64-5	
성상	무색 또는 백색, 결정, 판형 또는 분말 바닐라 향, 타는 맛	
분자식	C ₉ H ₆ O ₂	
분자량	146.14	
끓는점	301.7°C	
녹는점	71°C	
밀도	0.935 g/cm ³	
증기압	0.00098 mmHg at 25°C.	
용해도	물에 대한 용해도 : 나쁨 물에서 1,900 mg/l at 20°C 에탄올에 용해된다. 기름에 잘 녹으며, 수성 알칼리 산소화 및 염소화 용매에 용해된다.	
분배 계수	1.39 at the temperature of: 25°C	
발화성	발화성 없다.	
인화점	150°C	
폭발성	non explosive	
산화성	산화되지 않는다.	
해리 상수	pKa = 9.9 - 0.27	
독성 정보 ⁶⁾⁷⁾⁸⁾		
독성	종(species)	결과
급성 구강독성	rat	LD ₅₀ = 520 mg/kg bw
급성 흡입독성	rat	LC ₅₀ = 293 mg/kg
급성 피부독성	rat	LD ₅₀ = 293 mg/kg bw
피부 자극	rabbit	자극적이지 않다.
눈 자극	rabbit	자극적이지 않다.
반복선량 독성	mouse	NOAEL > 138.3 mg/kg bw/day
유전독성	Salmonella	Ames 테스트에서 돌연변이를 유발하지 않았으며 배양된 인간 림프구에서 유전독성 또는 염색체 이상을 유발하지 않았다.
발암성	rat	쥐에서 위관으로 주었을 때 신장 세뇨관 선종의 발병률 증가가 나타났다. 폐포/세기관지의 샘종의 증가가 일부 수컷 쥐에서 나타났다. 또한 간세포 샘종의 발병률 증가, 위의 편평세포유두종의 발생률이 약간 증가함을 보여주었다. 고용량으로 쿠마린을 식단 투여한 쥐에서 담관암의 발병률이 증가하였으며, 수컷 쥐에게서 간세포 종양이 발견되었다.
생식독성	rat	혈청 프로게스테론의 감소 임신한 쥐 그룹은 임신 6-17일 동안 투여했다. 고용량 그룹에서 골화 지연 및 사산 증가가 발견되었다. 기형의 증가는 관찰되지 않았다. 3마리의 수컷과 3마리의 암컷 Osborne-Mendel 쥐로 구성된 그룹에 4주 동안 식단에서 쿠마린을 먹였다. 현저한 성장 지연, 고환 위축 및 경미하거나 중등도의 간 손상이 관찰되었다.
발달독성	human	쿠마린에 대한 태아기 노출의 후기 영향 비교한 대조군 연구에서

		통계학적 유의미한 차이가 나타나지는 않았다. 하지만 5명의 소아가 경미한 신경 기능 장애를 보였으며, 더 심각한 장애를 나타낸 두 명의 소아는 모두 쿠마린에 노출된 군이었다. IQ가 80 미만인 소아 3명의 경우 임신 2기 및 3기 또는 임신 3기에만 경구 항응고제에 노출되었다. 심각한 기형(양쪽 시신경의 저형성 뇌성마비 및 지체)을 가진 한 아이가 임신 2, 3분기에 노출되었다.
건강 영향 ⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾		
흡입 노출	자료 없음	
경구 노출	자료 없음	쿠마린의 간 독성은 에폭사이드 중간체인 쿠마린 3,4-에폭사이드(CE)에 대한 대사 활성화에 기인한다. 7마리의 암컷 쥐에게 매일 7일 동안 오일에 용해된 쿠마린을 경구 투여한 결과 혈청 프로게스테론이 감소했다. 6마리의 수컷 쥐로 구성된 그룹에게 경구로 7일 동안 매일 아라키스 오일에 담긴 쿠마린을 투여했다. 테스트 된 최고 용량에서 간 중량의 증가가 있었다. 간에는 소엽 중심의 간세포에서 지방 변화 및 액포 변성이 보였다. 수컷 및 암컷 B6C3F1 마우스에 0, 10, 20, 50, 100, 150 및 200 mg/kg의 쿠마린을 위관 영양법으로 경구 투여하고 24시간 폐 독성을 측정했다. 150 mg/kg이 원위 세기관지 상피의 Clara 세포에 선택적 손상을 일으켰다. 투여 후 12시간에, 피사 및 세기관지 상피 분열, 클라라 세포 팽창이 나타났다.
피부 노출		토끼를 실험으로 한 patch test 연구에서 피부에 자극적이지 않음이 보여졌다. 홍반 통증이 있을 수 있다.
눈 노출		토끼의 눈에 50 mg을 넣어주었다. 24시간 이후 매일 검사하고 각막, 결막 및 홍반 손상에 대해 등급을 매긴다. 슬릿 램프로 눈을 검사하고 각막 붓기를 측정했다. 이 결과 눈에 자극적이지 않음이 나타났다.
급성 영향		쿠마린의 단일 용량(125 mg/kg ip)은 24시간 이내에 쥐에게 간독성이 있었다. 쿠마린 유도 간독성은 상대적 간 중량, 혈장 알라닌 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 활성 및 간 비단백 설프히드릴 그룹의 유의한 증가가 나타났다. 간의 중심소엽 피사는 이 용량에서 6마리 중 2마리에서 관찰되었다. 용량을 150mg/kg으로 증가시켰을 때 쿠마린 처리된 4마리 모두에서 나타났다. 쥐에서 관찰된 효과와 대조적으로, 125 mg/kg의 단일 복강내 투여 후 저빌 원숭이에서 쿠마린 유도 간독성이 나타나지 않았다. 50 mg/kg의 쿠마린을 단일 복강내 주사한 결과 주사 후 48시간에 Wistar 쥐와 C57BL/6 쥐의 후각 점막에서 CYP2A 및 CYP2G 수준이 크게 감소했다.
만성 영향		쿠마린은 DBA/2 생쥐와 CH3/HeJ 생쥐에게 32주 동안 식단으로 먹였다. 혈청 글루타메이트 옥살레이트 트랜스퍼라제, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 및 소르비톨의 최소 증가탈수소효소 활성이 관찰되었지만, 육안적 또는 현미경적 간 병변은 보고되지 않았다. 혈청 프로게스테론의 감소가 나타났다.
환경거동 (잔류성, 반감기 등)		쿠마린은 쉽게 생분해되는 것으로 간주된다. 쿠마린은 28일 후 90% 생분해된다. 생분해는 2일차에 시작하여 10일 기간(2~12일)이 끝날 때 85%에 도달한다.
생물학적 모니터링 방법		4일 이내에 쥐는 라벨의 47%를 소변으로, 39%는 대변으로 배설한 반면, 토끼는 소변으로 92%를 배설하고 대변으로는 무시할 수 있는 양을 배설했다. Coumarin은 3-Hydroxycoumarin, 7-Hydroxycoumarin 및 Coumarin 3,4-epoxide를 포함하는 인간대사 산물로 알려져 있습니다.
노출 경로별		4명의 남성 지원자와 4명의 여성 지원자에게 캡슐에 각각 200 mg의 쿠마린이 제공

<p>사고사례</p>	<p>되었다. 대부분의 용량은 처음 24시간 동안 주로 7-하이드록시쿠마린 및 또 다른 대사 산물인 O-하이드록시페닐아세트산으로 배설되었다. 대사의 주요 부위는 간이며 대사 산물의 글루쿠론산화는 다른 조직과 함께 간 및 장벽을 포함한 여러 부위에서 발생할 수 있다.</p> <p>쿠마린에 대한 태아기 노출의 후기 영향 비교한 대조군 연구에서 통계학적 유의미한 차이가 나타나지는 않았다. 하지만 5명의 소아가 경미한 신경 기능 장애를 보였으며, 더 심각한 장애를 나타낸 두 명의 소아는 모두 쿠마린에 노출된 군이었다. IQ가 80 미만인 소아 3명의 경우 임신 2기 및 3기 또는 임신 3기에만 경구 항응고제에 노출되었다. 심각한 기형(양쪽 시신경의 저형성 뇌성마비 및 지체)을 가진 한 아기가 임신 2, 3분기에 노출되었다.</p> <p>Coumarin은 1970년대부터 조직 대식세포에 의한 단백질 분해 자극을 통해 정맥(만성 정맥 부전) 및 림프(림프 부종) 배액 장애로 인한 부종을 치료하기 위한 의약품으로 여러 국가에서 승인되었다. 또한 직접적인 항종양 활성이 보고되었으며 이 물질은 매일 최대 7000 mg의 용량으로 신세포 암종 및 기타 종양을 치료하는 데 사용되었다. 일부 환자는 치료 시작 후 몇 주에서 6개월 사이에 심각한 간독성(독성 간염, 일부 경우 간부전)이 발생했다. 이러한 관찰로 인해 1990년대에 여러 국가(호주, 벨기에, 프랑스 및 캐나다)에서 이러한 제품이 시장에서 철수되었다.</p> <p>간독성 반응의 다양한 빈도가 보고되었다. 한 보고서에서 매일 3000 mg 쿠마린으로 치료한 전이성 전립선 암종 환자 48명 중 3명(6.3%)이 간 효소 상승이 나타났다. Cox et al. 암 또는 만성 감염이 있는 2173명의 환자를 대상으로 한 연구 그룹을 관찰했다. 그들은 매일 25-2000 mg의 쿠마린으로 치료를 받았다(대부분은 1개월 동안 매일 100mg을 받은 다음 2년 동안 매일 50mg을 받았다. 혈액 샘플은 3개월마다 채취했다). 17명의 환자에서 충분한 양의 간 효소 수치가 증가했다(즉, 115-960 U/L 사이의 알라닌 아미노전이효소 수준, 35-50 U/L의 정상 최대 수준의 최소 두 배). 그중 4명은 쿠마린 치료 이외의 다른 원인이 있는 것으로 진단되었다. 나머지 13명의 환자(0.60%) 중 5명은 쿠마린을 계속 복용하는 동안 간 효소 수치가 정상으로 돌아갔고 나머지 8명(0.37%)만 쿠마린 치료로 인한 간 독성이었다.</p>
<p>안전 가이드</p>	
<p>응급조치 요령</p>	<p>[눈에 들어갔을 때] 먼저 피해자에게 콘택트렌즈가 있는지 확인하고 렌즈가 있으면 제거하십시오. 환자의 눈을 물 또는 생리식염수로 20~30분간 씻어내면서 동시에 병원이나 독극물관리센터에 연락하십시오. 의사의 특별한 지시 없이 환자의 눈에 연고, 오일 또는 약물을 넣지 마십시오. 눈을 씻은 후 증상(발적 또는 자극 등)이 나타나지 않더라도 즉시 환자를 병원으로 이송하십시오.</p> <p>[피부에 접촉했을 때] 오염된 모든 의복을 제거하고 격리하는 동안 영향을 받은 피부에 즉시 물로 행구십시오. 영향을 받는 모든 피부 부위를 비누와 물로 철저히 씻으십시오. 증상(발적 또는 자극 등)이 나타나지 않더라도 즉시 병원이나 독극물관리센터에 연락하십시오. 환부를 씻은 후 즉시 환자를 병원으로 이송하여 치료를 받으십시오.</p> <p>[흡입했을 때] 즉시 오염된 지역을 떠나십시오. 신선한 공기를 심호흡하십시오. 증상(쌉쌉거림, 기침, 숨 가쁨 또는 입, 목 또는 가슴의 작열감 등)이 나타나지 않더라도 즉시 의사에게 연락하고 피해자를 병원으로 이송할 준비를 하십시오. 미지의 대기에 들어가는 구조</p>

	<p>자에게 적절한 호흡 보호구를 제공하시오. 가능하면 자급식 호흡 장치(SCBA)를 사용해야 한다. 사용할 수 없는 경우 보호복에서 권장하는 수준 이상의 보호 수준을 사용하시오.</p> <p>[섭취했을 때] 구토를 유도하지 마시오. 피해자가 의식이 있고 경련을 일으키지 않는 경우, 물을 사용하여 화학 물질을 희석하고 즉시 병원이나 독극물관리센터에 연락하시오. 의사의 지시가 있는 경우 피해자를 병원으로 이송할 준비를 하시오. 환자가 경련을 일으키거나 의식이 없는 경우에는 아무것도 입으로 주지 말고 환자의 기도가 열려 있는지 확인하고 머리를 몸보다 낮추고 환자를 옆으로 눕힌다. 구토를 유도하지 마시오. 즉시 피해자를 병원으로 이송하시오.</p> <p>[기타] 이 화학 물질은 발암물질로 알려졌거나 의심되는 물질이므로 가능한 장기적인 건강 영향 및 의학적 모니터링에 대한 잠재적 권장 사항에 대한 조언을 의사에게 문의해야 한다. 의사의 권장 사항은 특정 화합물, 화학적, 물리적 및 독성 특성, 노출 수준, 노출 기간 및 노출 경로에 따라 다르다.</p>
<p>취급 및 보관</p>	<p>[취급] 소량 유출 및 누출: 이 화학 물질을 취급하는 동안 유출이 발생하면 먼저 모든 발화원을 제거한 다음 고체 유출 물질을 60-70% 에탄올로 적시고 적신 물질을 적절한 용기에 옮겨야 한다. 60-70% 에탄올을 적신 흡수지를 사용하여 남아 있는 물질을 제거하시오. 흡수지와 오염될 수 있는 의복은 증기가 발생하지 않는 비닐봉투에 넣어 밀봉하여 폐기하시오. 솔벤트는 60-70% 에탄올로 오염된 모든 표면을 세척한 후 비누와 물로 세척 한다.</p> <p>안전 책임자(또는 기타 책임자)가 해당 지역이 적절하게 청소되었음을 확인할 때까지 오염된 지역에 다시 들어가지 마시오.</p> <p>[보관] 이 물질을 빛에 노출 시키지 않도록 보호해야 한다. 산화 물질로부터 멀리하고 냉장 온도에서 보관하시오.</p>

[참고 문헌]

- 1) National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 323, Coumarin" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Coumarin>. Accessed 11 January, 2022.
- 2) "Coumarin". PubChem, National Library of Medicine, US National Institutes of Health. 4 April 2019. Retrieved 13 April 2019.
- 3) Vogel, A. "Darstellung von Benzoesäure aus der Tonka-Bohne und aus den Meliloten-oder Steinklee-Blumen." *Annalen der Physik* 64.2 (1820): 161-166.
- 4) National Toxicology Program, Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). 1992. National Toxicology Program Chemical Repository Database. Research Triangle Park, North Carolina.
- 5) Lide, D.R. (ed.). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 83rd ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 2002-2003., p. 3-77
- 6) Coumarin Material Safety Data Sheet (MSDS) Archived 2004-10-21 at the Wayback Machine
- 7) Toxicology & Carcinogenesis Studies of Coumarin in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). Technical Report Series No. 422 (1993) NIH Publication No. 93-3153 U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709
- 8) Edson Luis Maistro, Eduardo de Souza Marques, Rafael Palhano Fedato, Flora Tolentino, Chayene de Andrade Cezário da Silva, Marcela Stefanini Ferreira Tsuboy, Flavia Aparecida Resende & Eliana Aparecida Varanda (2015) In Vitro Assessment of Mutagenic And Genotoxic Effects of Coumarin Derivatives 6,7-Dihydroxycoumarin and 4-Methylesculetin, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78:2, 109-118, DOI: 10.1080/15287394.2014.943865
- 9) Jeffrey D. Vassallo, Sarah M. Hicks, George P. Daston, Lois D. Lehman-McKeeman, Metabolic Detoxification Determines Species Differences in Coumarin-Induced Hepatotoxicity, *Toxicological Sciences*, Volume 80, Issue 2, August 2004, Pages 249-257
- 10) Toxicology & Carcinogenesis Studies of Coumarin in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). Technical Report Series No. 422 (1993) NIH Publication No. 93-3153 U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709
- 11) S73 | METXBIODB | Metabolite Reaction Database from BioTransformer | DOI:10.5281/zenodo.4056560
- 12) Cox, D., O'Kennedy, R., Thornes, R. D., The rarity of liver toxicity in patients treated with coumarin (1,2-benzopyrone). *Hum. Toxicol.* 1989, 8, 501-506.
- 13) Mohler, J. L., Gomella, L. G., Crawford, E. D., Glode, L. M. et al., Phase II evaluation of coumarin (1,2-benzopyrone) in metastatic prostatic carcinoma. *Prostate* 1992, 20, 123-131.