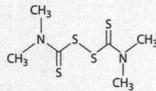


THIRAM(3)



연세대학교 보건대학원 / 김치년

동의어 : bis(Dimethylthio carbamoyl) disulfide; Tetramethylthioram disulfide; Tetramethyl thioperoxydicarbonic diamide; TMT; TMTD; TMTDS;
 등록명(상품명) : Arasan[®] Fernasan[®] Nomersan[®] Pomarsol[®] Puralin[®] Rezifilm[®] Tersan[®] Thiorad[®] Thiosan[®] Thylate[®] Tuads[®] Tulisan[®]
 화학식(Chemical formula) : C₆H₁₂N₂S₄
 구조(Structure) :



TLV-TWA(흡입성 입자와 증기포함), 0.05 mg/m³ (0.005 ppm)
 Sensitizer(SEN), A4(사람에게 발암성으로 분류되지 않음)

실험동물 연구

유전독성

유전 검사들은 티람 노출에 의한 유전자 돌연변이, 염색체 이상 또는 다른 유전 독성을 규명하기 위해 수행되었고, 티람이 유전 독성과 염색체 파괴 그리고 돌연변이성이 있음을 관찰되었다.

살모넬라균의 경우, 티람이 대사적 활성화

여부에 관계없이 TA100과 TA1535 종에 대해 양성 반응을 보였다(Andrews 등, 1980; Crebelli 등, 1992; Moriya 등, 1983).

티람을 15-60 ug 접종하여 배양한 E. coli strain WP2 uvrA에서 가역적인 돌연변이 현상이 관찰되었으나 DP계통에서는 관찰되지 않았다(Crebelli 등, 1992).

티람은 Drosophila melanogaster에게 퇴행성 치사 돌연변이를 유발하였다(Donner 등, 1983).

SCEs의 증가는 티람 접종액에 배양된 인간의 림프구 세포에서 관찰되었다 (Pienkowska와 Zielenska, 1990; Perocco 등, 1989). 티람은 CHO 세포에서는 SCEs를 유도하지 않았다(Donner 등, 1983).

티람의 고농도(200-500 $\mu\text{g/L}$) 수준에서는 CHO 세포에서 염색체 이상이 발현되었으나, 저농도(3-3 $\mu\text{g/L}$) 수준에서는 나타나지 않았다(Mosesso 등, 1994). 배양된 인간의 림프구 세포에서 티람에 의한 소핵 내양-관련 증가가 나타났다(Villani 등, 1998).

티람은 배양된 인간의 고환 세포에서 단일 가닥의 DNA 파괴를 유도하였고(Bjorge 등, 1996), 배양된 인간의 림프구 세포에서는 예상치 못한 DNA 합성 증가를 유도하였다(Hemminki 등, 1980).

8주 동안 150 mg/kg 수준으로 티람을 투여한 생쥐들에서 유전자증 치사 증가가 관찰되었다(Agrawal 등, 1997). 복막 주입 형태로 티람을 50 mg/kg 수준으로 처리한 햄스터의 골수 세포에서는 소핵의 증가가 관찰되지 않았으나(Donner 등, 1983), 다른 유사 연구에서는 반대되는 결과가 나타났다(Paschin와 Bakhitova, 1985).

흰쥐의 림프구 세포를 이용한 분석에서는 티람에 의한 DNA 손상이 관찰되었으나, splenocyte를 이용한 경우에는 그렇지 않

았다(Villani 등, 1998).

생식/발생 독성

13주 동안 티람을 0, 30, 60, 130 mg/kg의 수준으로 젓을 갓 댄 수컷 흰쥐들에게 투여한 결과, 130 mg/kg 수준에서 처리 기간 동안 실험 대상 수컷 흰쥐들의 7%가 죽었고, 생존한 나머지 개체들은 생식 능력의 결핍을 보였다. 고환의 이상 비대, 퇴보, 정자세포의 이상 변이 현상이 이 개체들에게서 관찰되었다. 하지만 60 mg/kg 수준 이하 처리군에서는 기능적 혹은 조직병리학적 이상이 나타나지 않았다(Short 등, 1976).

14일에서 4.5주 동안 티람을 0, 30, 100 mg/kg 수준으로 암컷 흰쥐들에게 투여한 결과, 100 mg/kg 수준에서 증체량의 감소가 나타났으나, 생식 능력의 이상은 발견되지 않았다(Short 등, 1976).

5주 동안 티람을 복막 주입 형태로 50 또는 100 mg/kg을 투여하거나 30 mg/kg 수준으로 투여한 생쥐들에게서 정액의 이상 현상은 발견되지 않았다(Zdzienicka 등, 1982). 정액 이상 현상은 80-320 mg/kg 수준으로 연속 3일 동안 투여하거나 또는 복막 주입 형태로 한번에 500-1,000 mg/kg 또는 연속 5일 동안 250 mg/kg을 투여한 생쥐들에게서 관찰되었다(Hemavathi와

Rahlman, 1993).

이와는 반대로 복막 주입 형태로 일일 75 mg/kg 수준 또는 연속 5일 동안 25 mg/kg 수준으로 투여된 생쥐들에게서 정자의 cytotoxicity는 발견되지 않았다(Traina 등, 1994).

2세대 생식 연구에서 교미 전 흰쥐들에게 티람을 81일 동안 0, 2, 4, 10 mg/kg 수준으로 투여한 결과, 10 mg/kg 처리군에서 2세대 모두 증체량 감소가 있었으나 모든 처리군에서 생식적인 이상 징후가 2세대 모두에게서 관찰되지 않았다. 생식 측면에서의 NOAEL은 10 mg/kg이었고, NOEL은 4 mg/kg 이었다(York, 1991).

임신한 흰쥐들에게 임신 6-15일 동안 티람을 0, 40, 90, 136, 164 mg/kg 수준으로, 임신 7-12일 동안 200 mg/kg 수준으로 투여하였다.

모든 처리군에서 증체량 감소가 나타났고, 164와 200 mg/kg 처리군에서는 흰쥐의 치사도 관찰되었다. 태아의 자궁 착상 수 감소도 상위 2개 처리군에서 나타났고, 태아 크기 감소도 136 mg/kg 처리군에서 관찰되었다. 태아 체중의 감소는 모든 처리군에서 나타났고, 태아의 이상 증세는 136 mg/kg 수준 이상의 처리군에서 관찰되었다. 어미와 태아 모두 NOAEL은 40 mg/kg 이하

수준인 것으로 보였고, 구조적 이상은 90 mg/kg 이하 수준에서 관찰되지 않았다(Short 등, 1976).

임신 6-15일 동안 티람을 0, 7.5, 15, 30 mg thiram/kg 수준으로 투여한 흰쥐들을 대상으로 수행한 발생 독성 연구 결과, 어미와 태아 모두 15와 30 mg/kg 수준에서 증체량 감소가 나타났다. 골화 현상과 같은 발생 독성 지표들은 30 mg/kg 수준으로 투여한 어미의 태아에서 지연되었으나, 태아의 구조적 손상은 없었다. 어미와 태아의 NOEL은 7.5 mg/kg 이었다(Tesh 등, 1988).

태아에 대한 티람의 잠재적 영향을 평가하기 위해 임신 6-17일 동안 티람을 0, 357, 714 mg/kg 수준으로 임신한 흰쥐들을 대상으로 경구 투입하였다.

모든 처리군에서 태아의 재흡수 증가에 따른 살아있는 태아 수 감소가 관찰되었다. 태아 체중 감소는 714 mg/kg 처리군에서 나타났고, 태아 이상 현상은 모든 처리군에서 관찰되었다. NMRI와 Swiss-Webster 종 모두 티람에 아주 민감하게 반응하였고, 임신 12일과 13일차의 처리군에서는 더 큰 반응을 보였다(Roll, 1971).

생쥐를 대상으로 한 두 번째 연구에서는 Swiss-Webster 종에게 임신 6-14일 동안

티람을 0, 100, 300 mg/kg 수준으로 경구 투여하였다. 그 결과 태아의 형태학적 이상 증세가 관찰되었고, 100 mg/kg 처리군에서는 이러한 심방벽(atrial wall) 효과가 관찰되지 않았다(Short 등, 1976).

임신 6-19일 동안 티람을 0, 1, 2.5, 5 mg/kg 수준으로 토끼들에게 위관을 통해 공급하였다. 그 결과 5 mg/kg 수준에서 어미의 증체량 감소가 나타났으나, 다른 생식 관련 변수들의 변화 및 구조적 이상은 관찰되지 않았다(Tesh 등, 1988).

토끼를 대상으로 한 두 번째 발생 연구에서 임신 7-15일 동안 티람을 0, 1, 5, 10 mg/kg 수준으로 임신한 동물들에게 경구 투여한 결과, 외부 구조의 변이와 같은 이상 증세가 관찰되지 않았다 (York, 1992).

흡수, 분배 대사, 배설

¹⁴C-티람을 경구로 투여한 흰쥐들은 복용 후 72시간 안에 이산화탄소 또는 이황화탄소로 투여량의 41%를 배설하였고, 38%는 소변으로, 20%는 배설물로, 6%는 조직으로 배설하였다(Hiles, 1989).

티람은 빠르게 장관(소장, 대장의 관 intestinal tract)과 폐를 통하여 흡수되며, 빠르고 넓게 전체 몸으로 퍼져 나간다(O'onoghue, 1985).

식물 안에서 티람의 주된 대사산물은 에틸렌 티오우레아(ethylene thiourea), 뒤이어 에틸렌티오람(thiuram) 모노설피드(monosulphide)이며, 그리고 아마도 ethylene thiuram disulfide와 유황이 대사산물이다(Hartley와 Kidd, 1987). 🐾

참고문헌

1. Andrews AW; Fornwald JA; Lijinsky W: Nitrosation and Mutagenicity of Some Amine Drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 52:237-44 (1980).
2. Agrawal RC; Shukla Y; Mehrotra NK: Assessment of Mutagenic Potential of Thiram. *Food Chem Toxicol* 35:523-5 (1997).
3. Bjorge C; Brunborg G; Wiger R; et al.: A Comparative Study of Chemically Induced DNA Damage in Isolated Human and Rat Testicular Cells. *Reprod Toxicol* 10:509-19 (1996).
4. Crebelli R; Zijno A; Conti L; et al.: Further In Vitro and In Vivo Mutagenicity Assays with Thiram and Ziram Fungicides: Bacterial Reversion Assays and Mouse Micronucleus Test. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 12:97-112 (1992).
5. Donner M; Husgafvel-Pursianinen K; Jenssen D; et al.: Mutagenicity of Rubber Additives and Curing Fumes. Result from Five Short-Term Bioassays. *Scand J Work Environ Health* 9:27-27 (1983).
6. Hartley D; Kidd H (Eds): *The Agrochemicals Handbook*, 2nd ed, p A399. The Royal Society of Chemistry, Lechworth, Herts, England (1987).
7. Hemminki K; Falck K; Vaino H: Comparison of Alkylation Rates and Mutagenicity of Directly Acting Industrial and Laboratory Chemicals. *Arch Toxicol* 46:277-85 (1980).
8. Hemavathi E; Rahlman MA: Toxicological Effects of Ziram, Thiram, and Dithane M-45 Assessed by Sperm Shape Abnormalities. *J Toxicol Environ Health* 38:393-8 (1993).
9. Hiles RA: Bioavailability Study in Male Rats With a 14CThiram-Treated Diet, unpublished report. Hazleton Laboratories Inc, Madison, WI USA (1989).
10. Moriya M; Ohta T; Watanabe K; et al.: Further Mutagenicity Studies on Pesticides in Bacterial Reversion Assay Systems. *Mutat Res* 116:185-16 (1983).
11. Mosesso P; Turchi G; Di Chiara D; et al.: Clastogenic Effect of the Dithiocarbamate Fungicides Thiram and Ziram in Chinese Hamster Cell Lines Cultured In Vitro. *Teratogen. Carcinogen Mutagen* 14:145-5 (1994).
12. O'onoghue JL (ed): *Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals*, Volume II, 48. CRC Press, Inc, Boca Raton, FL (1985).
13. Paschin YV; Bakhitova M: Mutagenic Effects of Thiram in Mammalian Somatic Cells. *Food Chem Toxicol* 23:373- (1985).

14. Perocco P; Santucci MA; Campani AG; et al.: Toxic and DNA-Damaging Activities of the Fungicides Mancozeb and Thiram (TMTD) on Human Lymphocytes In Vitro. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 9:75-1 (1989).
15. Pienkowska M; Zielenska M: Genotoxic Effects of Thiram Evaluated by Sister-Chromatid Exchanges in Human Lymphocytes. *Mutat Res* 245:119-3 (1990).
16. Short RD; Russel JQ; Minor JL; et al.: Developmental Toxicity of Ferric Demethyldithio-carbamate and bis(dimethylthiocarbamoyl) Disulfide in Rats and Mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 35:83-4 (1976).
17. Traina ME; Ade P; Urbani E: No Evidence of Effect on Male Mice Germ Cells After Acute Treatment with Thiram. *Biomed Environ Sci* 7:320- (1994).
18. Villani P; Andreoli C; Crebelli R; et al.: Analysis of Micronuclei and DNA Single-Strand Breaks in Mouse Splenocytes and Peripheral Lymphocytes After Oral Administration of Tetramethylthiuram Disulfide (Thiram). *Food Chem Toxicol* 36:155-4 (1998).
19. York RG: Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, unpublished report. International Research and Development Corporation, Mattawan, MI USA (1992).
20. Zdzienicka M; Hryniewicz M; Pienkowski M: Thiram-Induced Sperm-Head Abnormalities in Mice. *Mutat Res* 102:261- (1982).