

p-Phenylenediamine(5)

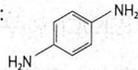
연세대학교 보건대학원 교수 / 김치년

CAS 번호 : 106-50-3

동의어 : p-Aminoaniline; 1,4-Benzenediamine; p-Diaminobenzene; Orsin

분자식(Molecular formula) : $C_6H_8N_2$

구조식(Structural formula) :



TLV-TWA, 0.1 mg/m³

A4-Not Classifiable as a Human Carcinogen

실험동물 연구(Animal Studies)

유전독성연구(Genotoxicity Studies)

쥐 체내 소핵시험(p-Phenylenediamine을 24시간당 300 mg/kg씩 1회 경구투여)에서 염색체 이상 유발성의 객관적인 증거가 입증되지 않았다.^{1, 2)} p-Phenylenediamine을 복막에 5일 동안 5~20 mg/kg/day의 용량을 투여한 결과 활성화 되지 않았다. 200 mg/kg의 p-Phenylenediamine를 수컷 쥐에 경구 투여한 결과 고환의 DNA 합성에 이상이 있었다.⁴⁾ 0.2% p-Phenylenediamine 수용액을 이용한 돌연변이 연구 결과는 음성으로 나타났다.³⁾ p-Phenylenediamine(25마리의 성인 쥐를 한주에 두 번씩 10주 동안 교배)이 2.2% 함유된 머리 염색약을 이용한 유전 전위 연구도 음성으로 판정되었다.⁵⁾

사람 대상의 연구(Human Studies)

p-Phenylenediamine이 함유된 머리 염색약을 우발적으로 섭취하여 발생된 중독을 설명하는 보고서가 발표되었다.^{6), 7), 8), 9)} 급성 신부전(관 괴사), 메트헤모글로빈 혈증, 용혈, 호흡 곤란, 입술, 혀 및 목의 부종과 근육 횡문근 용해증 등 환자가 발생하였다.

p-Phenylenediamine을 함유한 염모제를 사용한 경우 눈꺼풀과 결막 및 찢기의 부종을 동반할 가능성이 있다. 가끔씩은 안구 운동, 각막 상피 세포의 손실 및 기질 세포 침윤이 있는 것으로도 알려져 있다. 각막은 일반적으로 신속하게 복구된다. 더 심한 반응은 눈썹과 속눈썹에 p-Phenylenediamine을 함유한 염모제를 사용한 후 발생하였다. 일반적으로 통증과 눈 건조는 빠르게 발병하고 결막의 충혈과 부종을 동반하였다. 일부 사람에서는 각막 상피의 침식과 홍채에 염증을 동반한다. 심한 각막 궤양에 의해 때때로 시력 손실 또는 영구적 손상이 발병한다.^{10), 11)}

안구에 대한 p-Phenylenediamine의 영향을 조사한 임상 및 실험 연구 결과, 머리 염색제를 사용한 200명의 사람들 중 89%가 안구 수정체의 변화가 있는 것으로 조사되었다. 안구 수정체의 변화는 머리 염색 기간, 염색제 사용량 및 개별 민감도에 관련된 것으로 추정되었다. 또한, 몇몇 사람들(7%)에서는 노안 현상이 관찰되었다. p-Phenylenediamine을 함유하고 있는 머리 염색제가 백내장도 유발한다는 연구 결과도 보고되었다.¹²⁾

p-Phenylenediamine 중독이 p-Phenylenediamine의 불순물과 철로 구성된 머리 염색제를 정기적으로 사용한 51세 여성에게서 발병하였다. 그녀는 병원 입원 후 사망하기 전 11주 동안 간과 비장의 비대가 관찰되었고, 급격한 신경 증세가 악화되었다. p-Phenylenediamine 중독 관련 증상에는 현기증, 위염, 복시, 무력증 및 피부염이 포함된다.¹³⁾ 위장 및 신경 증상은 p-Phenylenediamine을 염색제로 사용한 다른 여성에게서 관찰되었다.¹⁴⁾ 어떤 환자는 5년 넘게 p-Phenylenediamine 머리 염색제에 직업적으로 노출된 후 간 황달과 급성 위축염으로 사망하였다.¹⁵⁾

p-Phenylenediamine에 대한 피부 철폐검사는 다양한 연구 대상자들을 대상으로 수행되었다. 이 보고서들의 대부분은 1.1%~84.6% 범위내에서 양성반응을 보인 피부 질환자들을 대상으로 진단한 피부 철폐시험 연구들이었다. p-Phenylenediamine과 과산화수소와의 혼합물에 대한 피부 철폐검사에서는 15.4%~100% 범위에서 양성 반응을 나타냈다.

이전 보고서들^{16), 17), 18), 19), 20)}은 '알레르기 천식'을 앓고 있거나 직접 자극에 의해 자주 후두 및 인두의 염증반응을 보인 p-Phenylenediamine 노출 근로자들에 대해 기술하고 있다. p-Phenylenediamine에 아주 소량 노출되었다 하더라도 노출 후 3개월부터 10년 사이에서는 천식이 발병됨이 관찰되었다. 이러한 증상의 특징은 노출 중단 시 증상이 바로 사라지는 경향을 가지고 있다.

많은 역학 연구들에서는 발암 위험성과 관련하여 머리 염색제의 사용과 직업적 노출에 대해 평가하였다. 본 연구들은 머리 염색제에 함유된 개별 성분들을 구별하지 않았기 때문에 p-Phenylenediamine의 발암 강도를 평가하지 못했다. 몇몇 연구에서는 미용사들의 염료의 직업적 노출 결과로 방광 비대, 폐암,

유방암을 연관시켰다.

Clemmensen²¹⁾은 머리 염색제의 사용 또는 직업적 노출과 발암 위험성과의 상관성 관련 연구 자료들을 고찰하여 머리 염색제 사용자와 직업적으로 노출된 근로자에게서 조직 내 발암 영향이 없는 것으로 결론을 내렸다.

TLV 권고

p-Phenylenediamine은 예전부터 국소 피부염 및 두드러기를 유발하는 것으로 알려져 있으며, 눈 접촉 후에는 눈물, 안염, 그리고 영구적 실명이 될 수도 있다고 보고하였다.^{22), 23)}

p-Phenylenediamine은 인간에게서 피부와 호흡기계 자극제로 알려져 있다. 대사 활성화를 통해 돌연변이성이 있음이 실험실 연구에서는 관찰되었으나, 생체 실험에서는 돌연변이성이 관찰되지 않았다. 여기에 인용된 보고서들에 의하면 p-phenylenediamine은 흰쥐들을 대상으로 한 연구에서 발암성이 관찰되지 않았으나, 암컷 흰쥐들의 유선 조직에서는 국부적으로 피부 종양의 유발 가능성도 있는 것으로 조사되었다. p-Phenylenediamine을 갖 태어난 생쥐에게 비경구 주입을 통해 발암성을 평가한 한 연구에서는 매우 낮은 종양 발생률의 증가가 있는 것으로 보고되었으나, 경구 투여한 4가지 연구들에서는 음성, p-Phenylenediamine을 피부에 국부적으로 노출시킨 5가지 연구들에서도 발암성의 증거가 관찰되지 않았다.

p-Phenylenediamine은 배아 독성 및 기형을 유발하는 물질도 아니었다. p-Phenylenediamine을 함유하고 있는 염모제를 안구에 투여했을 경우, 시력의 순간적 상실 또는 영구적 손상이 발생하였다. 어떤 사람들에게서는 알레르기성 천식과 호흡기계 염증 반응 현상이 유발되었다. 역학 연구들의 경우 p-Phenylenediamine의 사용 및 직업적 노출과 발암 가능성과의 연관성에 대해 보고하였으나, 염색제에 함유된 성분들을 개별화하여 평가하지 못해 p-Phenylenediamine에 대한 발암 정도는 정량화하지 못했다.

p-Phenylenediamine의 TLV-TWA로 0.1 mg/m³이 권고되었는데, 이 수치는 이 물질에 민감하게 반응하는 사람들의 위험성을 줄이고, 천식 발전을 예방할 수 있는 수준일 것으로 판단된다. p-phenylenediamine의 발암성에 대한 많은 동물 실험 결과, 모두 음성인 것으로 조사되었다.

따라서 p-phenylenediamine의 발암 등급은 A4로 지정되었다. SEN 및 TLV-STEL에 대해서는 충분한 데이터가 제공되지 않아 권고하지 않았다.

TLV의 역사적 변화

1966년 ~ 현 재 : TLV-TWA, 0.1 mg/m³

1966년 ~ 1990년 : 피부흡수 경고주석 권고

1991년 : 피부흡수 경고주석 삭제

1995년 : A4(사람에게 발암성으로 분류되지 않음) 제안

1966년 ~ 현 재 : TLV-TWA, 0.1 mg/m³; A4 

참고문헌

- Hossak, D.J.N.; Richardson, J.C.: Examination of the Potential Mutagenicity of Hair Dye Constituents Using the Micronucleus Test. *Experientia* 33(3):377~378 (1977).
- Wild, D.; Eckhardt, E.; Gocke, E.; King, M.T.: Comparative Results of Short-Term in vitro and in vivo Mutagenicity Tests Obtained with Selected Environmental Chemicals. Abstracts, p. 14. International Symposium on Short-Term Systems for Detecting Carcinogens, Dortmund, FRG (November 15~17, 1978).
- Topham, J.C.: The Detection of Carcinogen Induced Sperm Head Abnormalities in Mice. *Mutat. Res.* 69(1):149~155 (1980).
- Seiler, J.P.: Inhibition of Testicular DNA Synthesis by Chemical Mutagens and Carcinogens. Preliminary Results in the Validation of a Novel Short-Term Test. *Mutat. Res.* 46:305~310 (1977).
- Burnett, C.; Loehr, R.; Corbett, J.: Heritable Translocation Study on Two Hair Dye Formulations. *Fund. Appl. Toxicol.* 1:325~328 (1981).
- Suliman, S.M.; Homeida, M.; Aboud, O.I.: Paraphenylenediamine Induced Acute Tubular Necrosis Following Hair Dye Ingestion. *Human Toxicol.* 2:633~635 (1983).
- Chugh, K.S.; Malik, G.H.; Singhai, P.C.: Acute Renal Failure Following Paraphenylenediamine (Hair Dye) Poisoning: Report of Two Cases. *J. Med.* 13:131~137 (1982).
- Baud, F.; Bismuth, C.; Galliot, M.; et al.: Rhabdomyolysis in Para-phenylenediamine Intoxication. *Lancet* 2(8348):514. (August 27, 1983).
- Baud, F.; Galliot, M.; Cantineau, J.P.; et al.: Rhabdomyolyse au Cours d'une Intoxication Aigue par la para-Phenylenediamine. *J. Toxicol. Med.* 4(3):279~283 (1984).
- Grant, W.M.: *Toxicology of the Eye*, 2nd ed., pp. 817~818. C.C. Thomas, Springfield, IL (1974).
- Moran, C.T.: Bilateral Necrosis of the Cornea Following the Use of Hair Dye on the Eye Brows and Lashes. *JAMA* 102:286~287 (1934).
- Jain, J.S.; Jain, C.C.; Kaul, P.L.; Dhir, S.P.: Cataractogenic Effect of Hair Dyes: A Clinical and Experimental Study. *Ophthalmology* 11:1681~1689 (1979).
- Davison, C.: Paraphenylenediamine Poisoning with Changes in the Central Nervous System. *Arch. Neurol. Psych.* 49:254~265 (1943); as cited in ref. 49.
- Close, W.J.: A Case of Poisoning from Hair Dye (para-Phenylenediamine). *Med. J. Austr.* 1:53~54 (1932); as cited in ref. 49.
- Israels, M.C.G.; Susman, W.: Systemic Poisoning by Phenylenediamine with Report of a Fatal Case. *Lancet* 1:508~510 (1934); as cited in ref. 49.
- Goldblatt, M.W.: Research in Industrial Health in the Chemical Industry. *Br. J. Ind. Med.* 12:1~20 (1955)
- Ritter, C.: Einige Weitere Mitteilungen Über Ursol Schädigungen bei Fellfarbern. *Munchen. Med. Wchenschr.* 68:333 (1921)
- Gerdon, C.: Beobachtungen und Untersuchungen Über das Anaphylaktische Bronchialasthma Infolge von p-Phenylenediamin-Fellfarbstoffen. *Zentralblatt f. Gerwerbehygiene* 8:183, 188, 201 (1920)
- Curschmann, H.: Klinisches und Experimentelles über das anaphylaktische Bronchialasthma der Fellfarber. *Munchen. Med. Wchenschr.* 68:195 (1921)
- Von Criegern: Über eine gewerbliche Vergiftung, beobachtet bei der Rauchwarenfärbung mit Paraphenylenediaminpräparaten, welche unter dem Bild eines Bronchialasthmas verläuft. *XX. Kongr. f. inn. Med.*, p. 457 (1902).
- Clemmensen, J.: Epidemiological Studies into the Possible Carcinogenicity of Hair Dyes. *Mutat. Res.* 87:65~79 (1981).
- Erdmann, E.; Vahlen, E.: Über die Wirkungen des p-Phenylenediamins und Chinondiimines. *Nauyn. Schmiedebeigs Arch.* 53:401~418 (1905).
- Tainter, M.L.; James, M.: The Pharmacological Activity of ortho-Phenylenediamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 36:140~151 (1930).